Marseille
286

Joseph POLLINI

GLOBULINES ANTI-THYMOCYTES

PREPARATION ET ESSAIS CLINIQUES

(A propos de l'étude de 15 observations)

— 1971 —

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545820_0010

286

FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

GLOBULINES ANTI-THYMOCYTES

PREPARATION ET ESSAIS CLINIQUES

(A propos de l'étude de 15 observations)

THÈSE

présentée et publiquement soutenue
devant la Faculté de Médecine de Marseille

LE 21 DECEMBRE 1971

par

Joseph POLLINI

né le 11 novembre 1941, à Bastia (Corse)

Interne des Hôpitaux
Attaché-Assistant au Laboratoire d'Histologie
et d'Embryologie

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse	**M. le Professeur D. PICARD**	*Président*
	M. le Professeur R. SIMONIN	
	M. le Professeur M. MONGIN	
	M. le Professeur Agrégé G. SERRATRICE	*Assesseurs*
	M. le Professeur Agrégé A. MURISASCO	

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Doyen : H. ROUX

Doyen honoraire : G. MORIN

Assesseurs : G. SERRATRICE, H. PAYAN, R. DEPIEDS et R. DEVIN

Attaché Principal, Responsable des Services Administratifs : P. MOUCHET

PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs titulaires

MM.	APPAIX	Clinique oto-rhino-laryngologique
	AUDIER	Clinique médicale B et gérontologie
	BERNARD R.	Clinique médicale infantile
	BOUDOURESQUES	Clinique de neurologie
	BOUYARD	Pharmacologie
	BRAHIC	Bactériologie et Virologie
	CARCASSONE F.	Clinique chirurgicale
	CARCASSONNE M.	Chirurgie pédiatrique
	CHARPIN	Clinique pneumo-phtisiologique
	CORRIOL	Physiologie
	DEPIEDS	Immunologie
	DERRIEN	Chimie biologique
	DESANTI	Médecine sociale
	DEVIN	Séméiologie chirurgicale
	DONNET	Médecine expérimentale
	DOR	Clinique de chirurgie thoracique
	DUBOULOZ	Physique
	DUCASSOU	Clinique urologique
	FARNARIER	Ophtalmologie
	GASTAUT	Anatomie pathologique
	GERARD	Thérapeutique
	GRANJON	Pathologie chirurgicale
	GRISOLI	Anatomie
	HADIDA	Clinique dermatologique
	HENRY	Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale
	HOUEL	Chirurgie thoracique et Chirurgie du cœur
	IMBERT	Chirurgie générale
	JAYLE	Clinique ophtalmologique
	JOUVE	Clinique cardiologique et cardiologie expérimentale
	LACHARD	Clinique stomatologique
	LAFFARGUE	Anatomie pathologique
	LAMY	Clinique chirurgicale
	LAVAL	Physiopathologie des voies respiratoires
	LEGRE	Electroradiologie
	LENA	Clinique chirurgicale C générale et vasculaire
	LISSITZKY	Biochimie médicale

MONGES H.	Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition
MONGIN	Séméiologie médicale
MORIN	Physiologie
MOSINGER	Médecine légale et médecine du travail
MOUREN	Pathologie interne
OLMER	Clinique médicale thèrapeutique et des maladies du sang
ORSINI	Pédiatrie
PAILLAS	Clinique neuro-chirurgicale
PAYAN	Anatomie pathologique
PENE	Clinique exotique
PICARD	Histologie et embryologie
RANQUE	Parasitologie
RAYBAUD	Clinique des maladies infectieuses
RECORDIER	Clinique rhumatologique
ROUX	Physique médicale
SALMON	Clinique chirurgicale infantile et orthopédie
SARLES	Gastro-entérologie
SAUTET	Hygiène et médecine sociale
SERAFINO	Clinique et épidémiologie des cancers
SERMENT	Clinique obstétricale et gynécologique
SIMONIN	Clinique médicale
STAHL	Histologie et embryologie
SUTTER	Clinique psychiatrique
TAMALET	Microbiologie
TEMINE	Dermato-vénéréologie
TISSIE	Oto-rhino-laryngologie
TRIFAUD	Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice de l'adulte
VAGUE	Clinique d'endocrinologie

Professeurs sans chaire

MM. BERNARD P.-M.	MM. GUERINEL	MM. ROLLAND
CHEVROT	M^me^ JOUVE	SALAMON
DALMAS	MM. JULLIEN	TATOSSIAN
DUMON	MURATORE	TOGA
GASCARD	NICOLI	VITRY
GEVAUDAN	PLASSE	ZWIRN

Maitres de conférences agrégés

MM. ACHARD	MM. BOUTIN	MM. CODACCIONI
ARGEME	BOUYALA	COMBALBERT
BAILLE	BOYER J.B.	COTTE
BARDOT	BUISSON	DELBOY
BATTESTI	BUREAU	DERLON
BAURAND	CARTOUZOU	DOR
BERGOIN	CHARREL	DUFOUR
BERNARD P.J.	CLAUSTRE	FARISSE
BIMAR	CLEMENT J.P.	FIGARELLA J.
BONNEAU	CLEMENT R.	FRANÇOIS

MM. FOURNIER
GABRIEL
GALINIER
GARCIN
GAUTHIER
GIRAUD F.
GRIMAUD
HUGUET
IMBERT Paul
JOUGLARD
KAPHAN
KHALIL
LEBREUIL
LOUCHET
MALMEJAC Cl.

MM. MERCIER Cl.
METGE
MICHEL-BECHET
MIRANDA
MONTIES
MURISASCO
OLMER M.
OHRESSER
PADOVANI
PIANA
PICAUD
M^lle PINSARD
MM. POGGI
PRIVAT
QUILICI

MM. RAYBAUD C.
RICHAUD
ROUX H.
RUF
SARACCO
SARLES J.
SEDAN
SEITE
SERRATRICE
SOULAYROL
SPITALIER
M^lle STRIGLIONI
TARANGER
TORRESANI
VAGUE Ph.

Agrégés en exercice

MM. BRICOT
MONGES

Agrégés libres

MM. BERARD
BERTHIER
BREMOND
BOURRET
CARCASSONNE Y.
CASANOVA
CHAUVIN

MM. COIGNET
COMITI
COURBIER
FIGARELLA
GAMBARELLI
GARES

MM. JEAN
MICHOTEY
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
REBOUD

Liste mise à jour le 21 juin 1971

A MON PERE ET A MA MERE

Cette thèse leur est dédiée.
Ils savent combien je les aime et les admire.
L'exemple merveilleux de leur vie m'a toujours guidé.

A MA FEMME, JACQUELINE

Sa présence à mes côtés est mon soutien le plus précieux.

La même flamme nous anime.

A MES ENFANTS : *Frédérique, Jacques, Marie-Line...*

A LA MEMOIRE DE MA BELLE-MERE, *si douce, si généreuse.*

A MON BEAU-PERE

En témoignage de l'affection et de l'estime que je lui porte.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

A MES MALADES

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR D. PICARD

Vous m'avez accueilli avec bienveillance dans votre laboratoire dès le début de mon internat. J'ai pu y apprécier votre sens de l'organisation et votre humanisme.

Votre esprit scientifique et votre autorité orientent l'activité de recherche de tous les membres de l'équipe. Ils vous sont tous très attachés, une telle unité mérite d'être soulignée.

Vous m'avez permis de découvrir les extraordinaires possibilités de la microscopie électronique en me confiant l'étude ultrastructurale du rein pathologique.

Vous savez combien je vous en suis reconnaissant. J'espère avoir été digne de votre confiance et pouvoir poursuivre cette activité.

A MON JURY DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIMONIN

Votre éclectisme médical et votre goût pour le travail invitent au respect et à l'admiration. Cela explique sans doute l'harmonie de travail qui s'est établie dans votre service.

Vous m'avez permis d'y demeurer. Je vous en remercie infiniment.

J'apprécie spécialement l'honneur que vous me faites en siégeant dans mon Jury de thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. MONGIN

C'est à votre contact que j'ai découvert l'importance de la médecine interne et la nécessité d'une formation permanente.

Votre service est un exemple de réussite, il est l'émanation de votre personnalité.

L'impressionnante étendue de vos connaissances, votre bon sens, votre autorité, imposent le respect.

Votre gentillesse, votre attachement à la personne humaine, votre intuition de la relation attirent la sympathie.

L'honneur que vous me faites en me demandant de participer à l'activité de votre service me comble de joie.

Je souhaite ne jamais vous décevoir.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE G. SERRATRICE

C'est dans votre service que les globulines antithymocytes ont le plus été utilisées pour d'autres indications que les transplantations d'organes.

C'est la preuve de l'intérêt que vous portez à tout ce qui peut susciter quelque espoir de guérison.

L'excellente qualité de votre personnel nous a simplifié la tâche.

Je suis très sensible à la confiance que vous m'avez témoignée. Je souhaite continuer le travail entrepris avec vous et vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE A. MURISASCO

Dès 1962 j'ai été séduit par votre style de vie, votre dévouement, votre enthousiasme et votre esprit de pionnier.

J'ai vu bâtir jour après jour et d'année en année cette antenne néphrologique qui progressivement s'est structurée en un service dont vous pouvez être fier.

En 1963 vous m'avez proposé de travailler avec vous mais je n'ai pu le faire pleinement qu'en 1968. Votre honnêteté intellectuelle, votre goût pour le dialogue, votre amour du travail sont des gages précieux pour l'avenir. Vos connaissances étendues et solides sont les fondements de votre pédagogie.

Faire vivre avec dignité les malades est votre seul but, vous avez su pour cela mettre sur pied très rapidement les techniques nécessaires, emportant dans votre élan tout ceux qui vous entourent, n'économisant ni leur énergie ni leur temps.

Vous exigez beaucoup des autres mais encore plus de vous-même.

J'apprécie ce dynamisme qui ne s'embarrasse pas d'une prudence excessive.

Vous m'avez confié très tôt de lourdes responsabilités, j'espère ne jamais vous décevoir.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CARCASSONNE

Vous avez su orienter l'activité d'une partie de votre équipe chirurgicale vers une discipline d'avenir : la transplantation d'organes.

Chacun de nous ne peut que vous en remercier.

Nous sommes particulièrement sensibles à la sympathie que vous nous avez toujours témoignée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR M. RAMPAL

CHIRURGIEN DES HOPITAUX

Vos qualités de chirurgien sont reconnues par tous. Malgré vos activités débordantes vous êtes toujours disponible, prêt à prendre en charge les malades que nous vous confions.

Principal collaborateur du service, vous avez rendu possible à Marseille la réalisation des transplantations rénales depuis 1967.

Votre compétence et votre confiance sont pour moi un précieux soutien.

Soyez assuré de ma gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR F. BLANC
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. APPAIX
MONSIEUR LE PROFESSEUR A. OURGAUD
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. POINSO
in memoriam
MONSIEUR LE PROFESSEUR H. SARLES
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MONGIN
MONSIEUR LE DOCTEUR J. BONNET

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Externe

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. MONGIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SIMONIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR P. BUISSON
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. AUDIER
MONSIEUR LE PROFESSEUR AG. A. MURISASCO
MONSIEUR LE DOCTEUR A. SERRADIMIGNI
MONSIEUR LE DOCTEUR M. RAMPAL
MONSIEUR LE PROFESSEUR F. CARCASSONNE

dont j'ai eu l'honneur d'être l'Interne

A MONSIEUR LE DOCTEUR R. JULIE

qui m'a préparé au concours de l'Externat.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE P. OHRESSER
A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE Y. BAILLE
A MONSIEUR LE DOCTEUR R. ROUZAUD
A MONSIEUR LE DOCTEUR A. HANCY
A MONSIEUR LE DOCTEUR R. BORY

qui m'ont préparé au concours de l'Internat.

Ce travail a été réalisé grâce à l'obligeance de :

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. COIGNET,
MONSIEUR LE DOCTEUR J. ESPINAS.

Ils ont également permis le prélèvement de thymus dans le service des Prématurés du centre départemental Saint-Joseph.
Nous les en remercions très vivement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BERNARD
MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CARCASSONNE

Ils ont permis d'organiser les prélèvements dans leur service. Rien n'aurait pu être entrepris sans leur aide.

Nous les en remercions très sincèrement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR J. TRAEGER

Vous avez été parmi les premiers à étudier les Globulines antilymphocytaires.

Nous avons su apprécier la gentillesse avec laquelle vous nous avez reçu, nous permettant d'utiliser la compétence des membres de l'équipe qui vous entoure.

Nous vous en remercions très respectueusement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.-P. REVILLARD

Nous avons pu apprécier l'étendue de ses connaissances, ses qualités pédagogiques et sa gentillesse. Il nous a conseillé tout au long de la réalisation de ce travail. Nous souhaitons pouvoir continuer à profiter de son expérience.

MADAME LE DOCTEUR N. BLANC-BRUNAT,

qui a accepté d'étudier nos prélèvements par les techniques d'immunofluorescence.

Remercions aussi :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MURATORE

Vous nous avez aidé à comprendre les problèmes hématologiques que nous ont posé nos patients. Soyez-en remercié.

MONSIEUR LE DOCTEUR D. UNAL,

animateur inépuisable de tout ce dont il a la charge. Il a créé à Marseille la réanimation infantile et néonatale.
Son savoir et son sérieux dans le travail méritent la confiance et le respect de tous.
Nous espérons pouvoir plus souvent collaborer avec lui. Il sait combien nous l'estimons.

MONSIEUR LE DOCTEUR HEBREARD

qui nous a aidé et conseillé pour l'interprétation des documents anatomiques et la réalisation des immunoélectrophorèses sériques et urinaires.

Nous apprécions sa compétence et sa conscience dans le travail.

MONSIEUR LE DOCTEUR LATOURELLE
MONSIEUR LE DOCTEUR BATTAGLINI
MONSIEUR LE DOCTEUR SERMET
MONSIEUR LE DOCTEUR MARTEL
MONSIEUR LE DOCTEUR SICCARDI
MONSIEUR LE DOCTEUR HEDEL
MONSIEUR LE DOCTEUR BESSON

Ils nous ont permis de mieux réaliser chez nos patients les divers contrôles hématologiques et immunologiques.

MADAME N. LAFRANQUE
MADEMOISELLE D. BRANDINI

pour leur précieuse aide technique qui a permis l'étude ultra-structurale des biopsies des transplants.

MONSIEUR C. CATALDO

Nous avons acquis à son contact notre expérience de la microscopie électronique. Son sérieux dans le travail nous a permis d'extraire le maximum d'information de nos documents.
En souvenir des jeudis après-midi au laboratoire d'histologie.

L'INSTITUT MERIEUX,

où nous avons pu suivre les différentes étapes de la fabrication des globulines équines antithymocytes. Remercions plus particulièrement

— LE DOCTEUR R. TRIAU,

qui a mis à notre disposition les moyens nécessaires à la réalisation de ce travail.

— MADAME M. LATOUR,

qui, avec beaucoup d'élégance et de patience, a su nous éclairer sur les aspects techniques et biologiques de la préparation du sérum.

— MONSIEUR M. BONNEAU,

qui nous a montré la réalisation dès différents tests in vivo pratiqués chez l'animal.

— MONSIEUR R. PLAN,

qui nous a toujours bien accueilli à l'Institut Mérieux lors de nos nombreuses visites. Ses conseils ont pour nous été très précieux.

AU PERSONNEL DU DEPARTEMENT DE NEPHROLOGIE DU PROFESSEUR AGREGE A. MURISASCO

AU PERSONNEL DU SERVICE DU PROFESSEUR M. MONGIN

AU PERSONNEL DU SECTEUR DE REANIMATION INFANTILE DU C.H.U. NORD, SERVICE DU PROFESSEUR M. CARCASSONNE

AU PERSONNEL DU SERVICE DU PROFESSEUR AGREGE G. SERRATRICE

AU PERSONNEL DU LABORATOIRE D'HISTOLOGIE ET D'EMBRYOLOGIE DU PROFESSEUR D. PICARD

dont j'ai pu apprécier le dévouement.

A TOUS MES AMIS DU « REIN »

Ce travail est aussi le leur.

AU DOCTEUR DE BELSUNCE

que nous revoyons tous les mardis avec plaisir.

A TOUS LES INTERNES ET EXTERNES

qui ont participé à l'élaboration de ce travail : ceux qui ont accepté de prélever les thymus et ceux qui nous ont aidé à l'occasion des essais cliniques.

A TOUS MES CAMARADES D'INTERNAT

PLAN DE LA THESE

INTRODUCTION

I^re^ PARTIE

PREPARATION DES GLOBULINES ANTITHYMOCYTES

II^me^ PARTIE

ESSAIS CLINIQUES

III^me^ PARTIE

DISCUSSION DES RESULTATS

CHAPITRE I : **LA PRODUCTION DES GLOBULINES ANTITHYMOCYTES COMPAREE AUX AUTRES METHODES.**

CHAPITRE II : **LA TOLERANCE AUX GLOBULINES ANTITHYMOCYTES.**

I — LES DONNEES CLINIQUES
II — LES DONNEES BIOLOGIQUES

A - **Effets sur le sang périphérique**
B - **Effets sur la moelle osseuse**
C - **Effets sur les organes lymphoïdes**
D - **Effets sur les protéines**

CHAPITRE III : **LES EFFETS SECONDAIRES**

A — LA SENSIBILISATION AUX PROTEINES DE CHEVAL

I - **Le diagnostic de l'immunisation**
II - **Les conséquences de l'immunisation**
III - **Les tentatives d'induction de tolérance aux protéines hétérologues**

B — LA NEPHROTOXICITE DES G.A.T., ASPECTS ANATOMIQUES

I - **Les données expérimentales**
II - **Les aspects anatomiques**

C — AUTRES EFFETS SECONDAIRES

I - **Effets sur la carcinogenèse**
II - **Effets sur les agents infectieux**
III - **Autres complications**

CHAPITRE IV : **ACTIVITE IMMUNOSUPPRESSIVE DES G.A.T.**

I — LES TESTS D'ACTIVITE IN VITRO
II — LES TESTS D'ACTIVITE CHEZ L'ANIMAL
III — LES TETST D'ACTIVITE IN VIVO CHEZ L'HOMME

CHAPITRE V : **INTERET THERAPEUTIQUE DES G.A.T.**

I — METHODES D'UTILISATION DES G.A.T. CHEZ L'HOMME
Ii — RESULTATS AU COURS DES TRANSPLANTATIONS RENALES
III — RESULTATS EN DEHORS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

CHAPITRE VI : **MECANISME D'ACTION**

I — LES ANTICORPS ACTIFS DES G.A.L.
II — LES POINTS D'IMPACT DES G.A.L.
III — LE DEVENIR DES G.A.L. DANS L'ORGANISME
IV — LES MECANISMES CELLULAIRES DE L'IMMUNODEPRESSION

CHAPITRE VII : **PERSPECTIVES D'AVENIR**

I — AMELIORATION DES TECHNIQUES DE PRODUCTION
II — AMELIORATION DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES
III — LES PROGRES REALISES EN IMMUNOLOGIE CELLULAIRE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

Les sérums antilymphocytes sont des sérums hétérologues préparés en injectant à un animal des lymphocytes provenant d'une espèce différente. Les premiers sérums obtenus étaient destinés à l'animal. Ces dernières années ont vu se multiplier le nombre des équipes s'intéressant à la production et à l'utilisation clinique des sérums anti-homme. En effet le développement des transplantations d'organes incompatibles a fait rechercher de nouvelles méthodes d'immunosuppression. Les G.A.L. utilisées chez l'animal se sont révélées de puissants immunosuppresseurs. Elles doivent leur activité à des immunoglobulines hétérologues. On les appelle aussi globulines antilymphocytes (G.A.L.). Enfin, suivant la source de l'antigène utilisé on peut parler de globulines anti-rate ou de globulines antithymocytes (G.A.T.)... Si les problèmes de la toxicité de ces sérums et de leur efficacité thérapeutique sont les plus importants, celui du choix d'une méthode de préparation et de purification demeure le premier à résoudre.

Ce sont ces deux aspects que nous voulons étudier dans ce travail qui rapporte les différentes étapes de la production d'une globuline équine antithymocyte et les résultats de ses premiers essais cliniques sur deux groupes de malades. Quinze patients ont été traités, parmi eux onze ont bénéficié d'une transplantation rénale.

Après avoir retracé le chemin parcouru depuis les premiers travaux de Metchnikoff, et rappelé les principales composantes de la réponse immunitaire que les G.A.T. peuvent inhiber, nous présenterons notre travail. Il se décompose en trois parties :

1) La préparation de la G.A.T.
2) Les essais cliniques.
3) La discussion des résultats.

HISTORIQUE

— Metchnikoff (309) en 1899 prépare les premiers sérums antilymphocytes chez l'animal en injectant des préparations de ganglions et de rate de rat et de lapin à des cobayes. Il montre que ces immunsérums exercent leur action sur les différents types de leucocytes. Les premiers essais thérapeutiques effectués chez les lépreux sont moins détaillés mais la préparation de sérum anti-homme est déjà envisagée. Il propose d'utiliser les ganglions lymphatiques humains.

— Besredka (66) met au point dès 1900 de nombreux sérums leucotoxiques destinés à « paralyser l'activité intempestive des leucocytes ». Il note que la spécificité d'espèce n'est pas absolue.

— Delezenne (119) signale la même année l'apparition d'une lymphopénie après injection de G.A.L. au chien. Dans certains cas

il observe un état de choc et une hypocoagulabilité.

— Le pouvoir cytotoxique « in vitro » fait l'objet de nombreux travaux (Besredka, 66 ; Christian, 101 ; Moorhead, 215 ; Ritchie, 413 et surtout Pappenheimer, 367, 368).

— En 1917 Pappenheimer (368) met en évidence la spécificité d'un sérum antithymus de rat pour les cellules thymiques.

— Plus tard Chew (100) et Cruickshank (108) insistent sur l'impossibilité d'obtenir une lymphopénie durable et suspectent l'existence d'une formation d'anticorps, dirigés contre les G.A.L. injectées.

— Ces travaux sont repris en 1947 par Dulaney (143). Différents sérums sont produits contre les lymphocytes de leucémiques jusqu'en 1955 (143, 150, 151, 278, 478).

— En 1956 Inderbitzin (217) utilise pour la première fois des G.A.L. dans un but d'immunosuppression, il en étudie les résultats sur les réactions d'hypersensibilité retardée. Wilhelm (512) en 1959 confirme ces notions.

— Les propriétés immunosuppressives des G.A.L. sont ensuite clairement démontrées chez l'animal dans le domaine des greffes de peau. Woodruff (532) obtient en 1963 la première survie prolongée des greffes de peau chez le rat. Ces résultats sont confirmés par d'autres équipes chez le même animal (213, 353), chez la souris (181, 213, 331) et chez le singe (40, 44, 45, 48, 49, 72, 140).

— La tolérance d'organes vasculaires chez l'animal est prolongée par les injections de G.A.L., qu'il s'agisse du rein (1, 185, 216, 265, 328, 364, 365, 379) ou du foie (311, 379, 442).

— L'action des G.A.L. sur la formation d'anticorps humoraux au cours de la réponse primaire est vérifiée chez le rat en particulier (15, 53, 55, 121, 222, 223, 227, 233, 331, 423).

— Enfin en ce qui concerne le mode de production nous pouvons remarquer que très peu d'équipes ont utilisé des G.A.L. préparées entièrement à partir de thymocytes humains. Shorter (441) en 1967 et en 1968 publie des résultats intéressants qui orientèrent cette expérience.

— Chez l'homme les premiers essais thérapeutiques sont signalés en 1967 (Monaco, 337 ; Starzl, 455 ; Woodruff, 535). La seule série importante concerne 20 transplantations rénales (Starzl, 456).

Traeger (490) en 1968 publie ses résultats à propos de 33 malades traités.

Depuis, la plupart des équipes de transplantation ont recours aux G.A.L. Le nombre de travaux ne cesse de croître. Ils sont résumés dans de nombreuses revues générales de parution récente (Bach, 27, 28 ; Dormont, 135 ; Hamburger, 194 ; Jeejeebhoy, 231 ; Sheil, 440 ; Starzl, 457 ; Woodruff, 528).

— En dehors des transplantations rénales peu d'essais thérapeutiques ont été tentés. Ils intéressent surtout le groupe des affec-

tions neurologiques encore incurables et pour lesquelles un mécanisme d'auto-immunité semble en cause (Brendel, 75, 77 ; Pirofsky, 384). Mais les résultats les plus démonstratifs concernent les greffes de moelle osseuse (Mathé, 10, 302).

— Des points essentiels ne sont pas encore éclaircis. Les divers lots de sérums utilisés le sont suivant des méthodes différentes et ils ne possèdent pas les mêmes propriétés. La comparaison des résultats est donc difficile. Elle fait l'objet de longues controverses.

NATURE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE

La réponse immunitaire d'un organisme à l'introduction d'un antigène se manifeste par une synthèse d'anticorps et le développement d'une immunité de type cellulaire ou allergie retardée.

Il est classique de distinguer ces deux sortes de réponses (Cazal, 96 ; Revillard, 400 ; Turck, 495).

★ La réponse immunitaire humorale est supportée par les anticorps. Elle peut être transmise passivement à un animal par injection du sérum de l'animal immunisé. La plupart des anticorps appartiennent à la catégorie des immunoglobulines IgG Ils sont fabriqués par des cellules de la lignée plasmocytaire. On pense que celles-ci proviennent des lymphocytes, lesquels dériveraient des cellules médullaires.

★ La réponse immunitaire cellulaire, au contraire, ne peut pas être transmise par l'injection du sérum de l'animal sensibilisé mais seulement par des cellules lymphoïdes vivantes.

Différents types de réactions immunitaires correspondent à cette catégorie : l'hypersensibilité retardée observée au cours de différentes infections dont l'exemple le plus classique est celui de la réaction tuberculinique, le rejet accéléré de greffes de peau, le rejet de greffes d'organes et certaines maladies autoimmunes expérimentales.

Cette réponse immunitaire cellulaire serait supportée par les lymphocytes d'origine thymique.

Ainsi aux deux variétés de la réponse immunitaire correspondraient deux populations différentes de lymphocytes : les uns d'origine thymique, les autres d'origine médullaire. En fait cette distinction est trop schématique. Certes l'expérimentation animale a mis en évidence le rôle primordial du thymus sur la réponse cellulaire (201). Mais d'autres faits sont moins démonstratifs. Chez les oiseaux, l'ablation de la bourse de Fabricius (organe lympho-épithélial équivalant du thymus) entraîne des effets inverses (477). L'influence du thymus sur les cellules médullaires semble démontrée par différents travaux, mais la nature exacte de ces relations reste à préciser (Goldstein, 174 ; Goodman, 175 ; Harris, 197, Miller, 314 ; Rosenoer, 421).

On pense actuellement que les cellules souches médullaires se

séparent en deux populations. L'une se différencie au contact des cellules thymiques, ce sont les cellules T ; l'autre se différencie indépendamment du thymus, ce sont les cellules B. Les lymphocytes T constituent la plus grande partie du pool des petits lymphocytes recirculants et à longue durée de vie. Les lymphocytes B ont dans l'ensemble une durée de vie plus courte.

Le thymus agirait par l'intermédiaire d'un facteur humoral, le C.I.F. (Competence inducing factor), qui serait élaboré par les cellules épithéliales thymiques (Miller, 313, 314, 315, 316). Ce facteur serait donc capable de douer les cellules inactives d'une immunocompétence. Son action s'exercerait localement sur les thymocytes et à distance sur les cellules médullaires ; il agirait aussi sur le système réticulo-endothélial en rendant les cellules macrophages capables de recevoir l'antigène et de transmettre l'information. Mais ce rôle sur le macrophage semble secondaire (Rosenoer, 421). Goldstein (174) a préparé un extrait de thymus de veau permettant d'obtenir une restauration partielle du système lymphoïde et du système immunitaire chez l'animal thymectomisé. Cet extrait cellulaire est appelé « Thymosine ».

Les relations existant entre la « Thymosine » et le « C.I.F. » restent à préciser.

— Les lymphocytes sont donc au centre de la réaction immunitaire ; les cellules T semblent y jouer le rôle le plus important. C'est à ce niveau que doit s'exercer l'action des globulines anti-lymphocytes.

I^re PARTIE

PRÉPARATION DES GLOBULINES ANTITHYMOCYTES

PREPARATION DE LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE

La production des sérums dirigés contre les lymphocytes animaux a guidé celle des sérums antihumains.

L'existence de similitudes antigéniques leucocytaires entre l'homme et le singe (50 bis) permet d'envisager l'utilisation chez l'homme de sérums antisinge. Cependant, on préfère avoir recours à des sérums préparés à partir d'antigènes humains qui semblent plus spécifiques.

De tels sérums hétérologues ont été fabriqués au cours de ces dix dernières années. Nous-mêmes avons participé dès 1967, à la production d'un sérum de cheval antilymphocytes du canal thoracique que nous utilisons chez l'homme depuis quatre ans.

En 1969 nous avons accepté de participer à la production d'un nouveau sérum de cheval antithymocyte humain, en fournissant à l'Institut Mérieux l'antigène nécessaire.

Nous allons décrire les différentes étapes de cette préparation.

I. — LA « COLLECTE » DE L'ANTIGENE.

Il faut obtenir autant que possible des thymocytes vivants. Cela se fait grâce à la collaboration de l'équipe de réanimation du Service de Chirurgie Infantile (Professeur M. Carcassonne, Hôpital Nord) et du Centre Départemental des Prématurés.

★ *Conditions de prélèvement.*

Il s'effectue sur le cadavre, immédiatement après la mort (moins d'une heure environ), et de façon absolument aseptique.

Nous prélevons les thymus d'enfants de moins de trois ans, qui n'ont pas présenté d'infection.

★ *Conservation.*

La glande prélevée est placée dans un flacon contenant le Milieu nutritif de Parker (339, 369) ; il s'agit d'un milieu pour culture cellulaire en solution saline contenant des éléments nutritifs, tamponné à pH 7 et conservé à + 4°.

★ *L'expédition.*

L'expédition des thymus vers l'Institut Mérieux se fait dans les 24 heures ; des récipients isothermes sont utilisés.

★ *Résultats.*

110 thymus ont été ainsi expédiés en deux ans, représentant environ 80 % de l'antigène utilisé pour l'immunisation du cheval.

II. — L'EXTRACTION DES THYMOCYTES.

Dès réception au laboratoire, les thymus sont contrôlés puis traités. On élimine évidemment ceux qui sont infectés ou macérés.

★ *L'extraction* se fait en différents temps, avec des précautions d'aseptie rigoureuses :

— Décapsulation et ablation des éléments fibreux, des vaisseaux, de la graisse et des caillots sanguins, à l'aide d'instruments de dissection ; la glande est ensuite coupée en petits fragments.

— Broyage de l'organe sur un tamis métallique, et lavage avec une solution saline d'E.D.T.A. à 5 %.

— Filtration sur une toile de nylon et nouveau rinçage avec la solution d'E.D.T.A.

— Numération des thymocytes.

— Centrifugation de la suspension pendant 45 minutes à 2 500 tours/minute. On obtient un culot de thymocytes et un surnageant que l'on élimine par aspiration.

— Lavage du culot avec une solution d'E.D.T.A. puis centrifugation ; cette opération est répétée deux fois.

— Dernier lavage du culot avec la solution de Parker.

— Une étude de la viabilité de la suspension cellulaire obtenue est faite avec le Bleu Trypan.

★ *Résultats.*

Le nombre de cellules lymphoïdes apporté par un thymus est très variable ; il est en moyenne égal à 2 ou 3 milliards. A titre d'exemple, voici rassemblés les résultats obtenus de septembre à novembre 1969. On se rend compte qu'un seul thymus peut fournir jusqu'à treize milliards de lymphocytes.

Date d'arrivée thymus	**Numération lymphocytes en milliards**
17- 9-1969	0,345
1-10-1969	8,28
16-10-1969	0,036
	0,312
20-10-1969	0,33
24-10-1969	2,49
3-11-1969 (2 thymus)	0,518
3-11-1969	1,20
	2,02
5-11-1969	0,15
17-11-1969 (2 thymus)	0,96
24-11-1969	12,8
24-11-1969	0,98
25-11-1969	0,22
26-11-1969	0,08
	2,62

COMPTE RENDU DES NUMERATIONS EN THYMOCYTES

SOMME THYMUS = 18
SOMMES THYMOCYTES = 33,52 milliards

— La viabilité d'après le test au bleu Trypan est de 75 à 80 %.
— La contamination par les érythrocytes est faible = 1 à 5 %.

III. — L'IMMUNISATION DU CHEVAL.

C'est l'animal le plus utilisé en raison des grandes quantités de sérum qu'il peut fournir.

a) **Protocole d'immunisation.**

Etant donné la quantité modérée d'antigène au départ, et l'irrégularité des envois, aucune conservation prolongée ni congélation de la suspension n'ont été nécessaires.

— Les injections sont pratiquées alternativement à la racine des quatre membres, par voie sous-cutanée au début.
— Leur rythme apparaît sur la figure 1 qui représente la cinétique de l'immunisation du 1[er] cheval « Ebahir ».
  ⊙ 3 injections rapprochées sont d'abord pratiquées (3 jours consécutifs si possible), puis une injection de rappel 8 jours après.
  ⊙ la voie intra-veineuse est ensuite utilisée et les injections espacées de 8 à 15 jours.
  ⊙ l'adjuvent complet de Freund est administré séparément en une seule fois le premier jour de l'immunisation.
— Ainsi, $100{,}02 \times 10^9$ thymocytes sont injectés de juin à décembre 1969.

b) **La cinétique de l'immunisation.**

Elle est suivie par des contrôles réguliers du sérum de cheval (fig. 1) au cours desquels on mesure :

- le titre de lymphocytotoxicité = mise en présence de lymphocytes de singe avec le sérum de cheval immunisé,
- le taux d'hémagglutinine A, B et O,
- le taux d'hémolysines.

On tient compte du titre de lymphocytotoxicité pour apprécier le degré d'immunisation et choisir le meilleur moment pour entreprendre les saignées.

Un titre de lymphototoxicité égal à 1/1024[e] est le témoin d'une bonne immunisation.

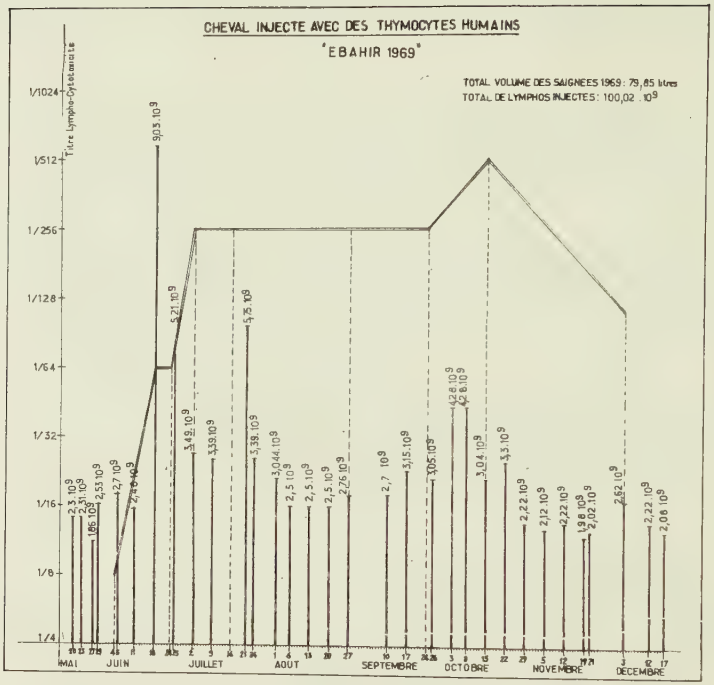


FIGURE 1

IV. — LA RECOLTE DU SERUM.

★ Elle se fait par des saignées de 6 litres environ. La première est pratiquée 7 jours après l'injection dans le premier stade de l'immunisation, les suivantes 4 jours après les injections de rappel (2e stade) et en fonction du titre du sérum.

★ Le volume total des saignées a été pendant l'année 1969 de *79,85 litres.*

V. — LA PURIFICATION DU SERUM.

Les immunoglobulines constituent la fraction active du sérum.

On peut injecter chez l'animal le sérum total sans avoir des effets secondaires immédiats ; mais chez l'homme il est indispensable d'avoir recours à une purification des immunoglobulines, complétée par une absorption des hémagglutinines qui sont en général présentes à des taux incompatibles avec l'utilisation clinique.

★ *La purification* fait appel aux méthodes de précipitation par le *Rivanol Alcool.* Celles-ci ont donné des résultats satisfaisants. Les préparations obtenues contiennent en effet peu d'agrégats d'immunoglobulines et un pouvoir anticomplémentaire faible.

★ *L'absorption* des hémagglutinines doit abaisser les titres au-dessous de 1/16° afin d'éviter, chez l'homme, toute anémie secondaire.

Cette absorption nécessite l'utilisation de très grandes quantités d'hématies humaines ; elle est effectuée à 4° et complétée sur du plasma humain.

— La seule absorption par des hématies élimine en général non seulement les hémagglutinines, mais aussi les anticorps formés contre les fractions sériques ; les hématies utilisées restent en effet recouvertes par ces fractions malgré les lavages qu'elles ont subis (Pichlmayr - 467).

— On a démontré que ces absorptions sur hématies et sur sérum humain ne diminuent pas les effets « in vitro » et « in vivo » des sérums obtenus (Monaco - 331 et Jeejeebhoy 230).

VI. — CONTROLE DE SERUM PURIFIÉ.

Le sérum doit avoir des qualités biochimiques correspondant aux normes prévues par la standardisation.

Ses effets in vitro et in vivo chez l'animal doivent permettre une utilisation thérapeutique chez l'homme.

Il doit donc répondre à des constantes qui ont été définies au cours des dernières années lors de la fabrication d'autres sérums antilymphocytaires commercialisés.

Les résultats des contrôles pratiqués sont rapportés sur le tableau I pour chacun des trois lots de sérum qui nous ont été fournis par l'Institut Mérieux.

Certains tests permettent de vérifier l'innocuité du produit chez l'animal et son absence de toxicité. D'autres examens sont destinés à apprécier l'activité immunosuppressive des globulines avant l'utilisation clinique.

a) **La nature du sérum obtenu.**

Les fiches de contrôle des trois lots de sérum portent les valeurs exigées pour la standardisation.

★ *Le taux de protéines.*

Il est en général compris entre 30 et 70 g par litre.

★ *L'électrophorèse sérique.*

Elle permet d'apprécier le taux d'immunoglobines G présent dans le lot. Après purification, le sérum contient 80 à 97 % d'IgG d'origine équine (fig. 2).

★ *Le pH*

est stable, compris entre 6,7 et 6,8.

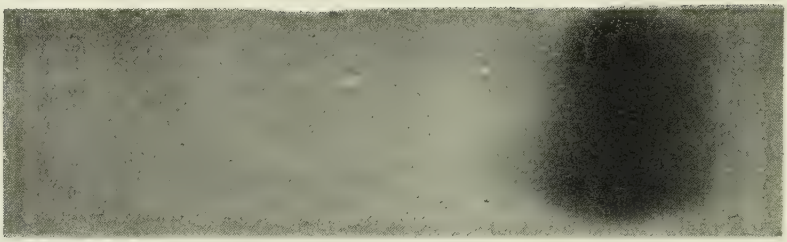
⊙ Ainsi les lots de sérums obtenus possèdent en moyenne 43,2 g/l de protéines dont 74 % d'IgG.

Soit pour 1 ml :

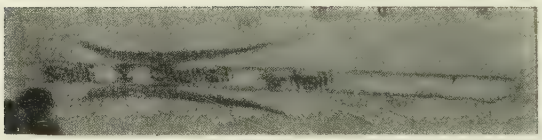
= 42,2 mg de protéines

= 31,8 mg d'IgG.

Les ampoules utilisées chez l'homme contiennent 5 ml de sérum purifié.



SERUM ANTILYMPHOCYTAIRE PURIFIÉ
(Electrophorèse sur papier)
IgG : 97 % — Globulines : 100 %



Immunoélectrophorèse
(Anti-sérum cheval total)

Figure 2

b) **Les propriétés du sérum.**
sont contrôlées in vitro au laboratoire et in vivo chez l'animal.

TESTS IN VITRO.

A. - LES TESTS D'INNOCUITÉ.
Sont pratiquées :
1°) la recherche d'hémagglutinines dans le sérum, contre des hématies du groupe A, B et O ;
2°) la recherche d'hémolysines ;
3°) la recherche d'agglutinines antiplaquettes ;
4°) la recherche d'anticorps antiprotéines humaines par les techniques d'immunoélectrophorèse.
Les résultats sont rapportés sur les fiches de contrôle.

B. - LES TESTS D'ACTIVITE IN VITRO.
De nombreux tests ont été proposés pour apprécier l'activité immunosuppressive ; nous discuterons la valeur accordée à ces différentes épreuves dans la dernière partie de notre travail. Nous décrirons simplement dans ce chapitre le principe et les résultats des tests pratiqués à l'Institut Mérieux et dans le laboratoire du Professeur Agrégé J.-P. Revillard (Service du Professeur Traeger, à Lyon).

(1) **Le test de lymphocytotoxicité.**

Principe.

Ce test est destiné à mettre en évidence et à mesurer l'activité cytotoxique du sérum.

Cette activité est objectivée par la lyse cellulaire, la prise du Bleu Trypan.

On utilise donc un culot de lymphocytes humains, du Bleu Trypan, du complément et du sérum antithymocyte à des dilutions croissantes.

Pour les sérums de cheval, le complément le plus actif semble le sérum frais de lapin (Dormont 136).

Résultats.

Avec ce test on considère que l'activité du sérum est significative si le pourcentage de lyse (c'est-à-dire des « lymphocytes Bleus ») est supérieur de plus de 10 % à celui d'un témoin. Le titre est la dilution réelle maximum donnant une telle lyse ; il est égal à 1/1024 pour chacun des trois lots étudiés.

(2) **Test des Rosettes ou test d'inhibition de l'immunocytoadhérence.**

Principe.

Ce test permet l'étude directe des cellules productrices d'hémagglutinines.

Certains lymphocytes ont la propriété de fixer à leur surface des globules rouges de mouton pour former des rosettes.

Berenbaum (58) a montré que les S.A.L. inhibent « in vivo » l'apparition de ces lymphocytes dans la rate de souris immunisées par des hématies de mouton. Même en dehors de toute immunisation, de telles cellules capables de former, « in vitro », des rosettes spontanées avec des hématies de mouton, ont été trouvées chez l'animal et chez l'homme.

J.-F. Bach (31 - 33) a montré que les S.A.L. inhibaient in vitro la formation de ces rosettes naturelles pour des dilutions de 1/1000 à 1/128 000, donc nettement inférieures à celles pour lesquelles une cytotoxicité est observée.

Cet inhibition peut se produire en l'absence de complément, en particulier chez l'animal (Bach 27) ; mais en présence de complément les concentrations minima inhibitrices sont nettement inférieures. Pour tester les sérums antilymphocytes le complément est utilisé.

On peut pratiquer ce tests avec des lymphocytes humains isolés du sang périphérique ; sa réalisation exige beaucoup de soins et une technique rigoureuse, en particulier pour la purification des lymphocytes utilisés (Bach - 39).

Enfin et surtout, il existe une corrélation statistique satisfaisante entre le titre inhibiteur et l'effet du sérum sur la survie des greffes

de peau chez le singe (40). C'est pour cette raison que l'utilisation de ce test s'est généralisée (93 bis, 197, 344 bis, 410) bien que son mécanisme exact soit encore imparfaitement connu.

Résultats.

Lorsqu'un sérum est actif, le titre du test d'inhibition des rosettes spontanées est supérieur à 1/8 000. Les lots de sérum obtenu présentent un titre égal à 1/32 000 dans deux cas et à 1/64 000 pour le dernier lot.

(3) **Test d'inhibition de la lymphostimulation.**

Principe.

Les sérums antilymphocytaires sont capables in vitro de provoquer la transformation lymphoblastique des lymphocytes en culture et de stimuler leur synthèse en A.D.N. au même titre que la phytohémagglutinine, stimulant non spécifique (79, 103, 155, 165, 344, 404), ou que les antigènes spécifiques vis-à-vis desquels les lymphocytes sont sensibilisés (79, 155, 403, 406). C'est une stimulation analogue que l'on observe en culture mixte de lymphocytes (79, 98, 145).

Cette stimulation ne nécessite pas de complément (Holt - 131).

Ces mêmes sérums peuvent, pour certaines dilutions, exercer un effet inverse, c'est-à-dire inhiber la transformation induite normalement par les autres stimulants spécifiques on non spécifiques (79, 344, 402, 403).

Cette inhibition ne nécessite pas la présence de complément.

La corrélation entre ce test et l'activité immunosuppressive est encore discutée par certains et d'appréciation difficile :

- Mosedale (344) l'a recherchée pour des sérums de cheval anti souris ; l'un des 4 sérums étudiés était très inhibant, mais ne prolongeait pas la survie des greffes.
- Revillard (79, 403) constate une bonne corrélation entre ce test et d'autres activités in vitro et in vivo, notamment avec le test d'inhibition des rosettes et la survie des greffes de peau chez le singe(406).

Résultats.

- Le titre inhibiteur est la dilution donnant 50 % d'inhibition par rapport aux témoins réalisés en présence de sérum normal au 1/1 000 (403).
- Les sérums actifs ont en général un titre inhibiteur supérieur à à 1/1 000.
- Ce test a été pratiqué dans le Service du Professeur Traeger pour deux lots de globulines antithymocyte. L'activité a été appréciée en culture mixte de lymphocytes dans deux cas, le lot E 4001 a aussi été testé sur les cultures de lymphocytes en présence de tuberculine.

Les résultats sont indiqués sur le tableau suivant ; on constate que, d'après les critères définis, la globuline étudiée est très active.

TITRES D'INHIBITION

G.A.T.	Culture mixte	Culture en présence d'antigène (Tuberculine)
Lot E 4001	1/4 000	1/16 000
Lot S 0044	1/5 000	non pratiqué
Lot S 0072	non pratiqué	non pratiqué

TESTS IN VIVO CHEZ L'ANIMAL

Deux types de tests sont pratiqués chez l'animal de laboratoire avant l'utilisation clinique : des tests d'innocuité et des tests d'activité.

A. - TESTS D'INNOCUITE.

L'administration du sérum à l'animal est destinée à apprécier sa tolérance et ses effets éventuellement toxiques in vivo.

⊙ **Chez la souris.**

— *Test d'innocuité souris.*

Cet animal est très sensible à l'effet toxique des sérums anti-lymphocytes, en particulier à leur effet thrombopéniant.

On injecte à des souris de 20 g par voie sous-cutanée 0,5 ml du sérum purifié. Les animaux sont sacrifiés au 8^{e} jour ; la vérification anatomique des viscères est effectuée.

Les sérums toxiques sont responsables de lésions diffuses, prédominant au niveau du péritoine et des mésos.

Ce test a donné satisfaction dans chaque cas (Tableau I).

— *Test d'activité antiplaquettaire souris.*

Les modifications du nombre de plaquettes sont étudiées après injection de sérum chez la souris à la 48^{me} heure. Le résultat est satisfaisant.

⊙ **Chez le singe.**

— *Test d'innocuité et d'activité antiplaquettaire.*

Un lot de trois macaques est utilisé :

Deux animaux reçoivent quotidiennement pendant six jours des globulines hétérologues, à raison de 80 mg/kg de protéines. Le troisième animal sert de témoin.

On contrôle tous les jours la formule sanguine et la numération des plaquettes.

Ce même lot d'animaux sera utilisé pour l'étude des greffes de peau.

— Sérum antithymocyte purifié	**N° du lot**
— Antigène = Thymus humain	**Volume lot vrac**
— Animal immunisé : cheval « Ebahir »	**Nombre d'ampoules**
— Début immunisation = 20 mai 1969	**Période d'immunisation**
— Contrôles à pratiquer	**Normes standardisées**
— Protéines	80 mg
— pH	6,8 ± 0,4
— Electrophorèse papier ou acétate cellulose	IgG 90 % en IgG GAL 40 % en IgG
— Activité lymphocytotoxique	en dilution initiale : 1/1024 en unités : 1700
— Agglutinines A) B) O)	1/16 1/16 1/16
— Hémolysines A) B) O)	1/16 1/16 1/16
— Activité anti humaine (diffusion gélose)	1/4
— Activité antiplaquettaire : — in vitro = fixation du complément — in vivo = souris 43 h	
— Innocuité souris 8 jours	
— Pyrogènes lapin 1 ml/kg	0,6°
— Stérilité	
Epreuves complémentaires : — Inhibition rosettes	
— Innocuité singes	
— Prolongation greffes de peau macaque	
— Observations sur l'homme : Négativation test cutané	
— Présence d'anticorps anti-membranes basales	

TABLEAU I
FICHE DE CONTROLE

4001	S 0044	S 0072
2 litres	6 litres	12 litres
317	1 096	1 774
3e mois	du 4e au 7e mois	8e au 12e mois
Résultat	Résultat	Résultat
33,8 g/l	66 g/l	30 g/l
6,8	6,7	6,75
64,5 % IgG	72,5 % IgG	85 % IgG
1/1024	1/1024	1/1024
1/4 1/4 1/4	0 0 0	0 0 0
0 0 0	0 0 0	0 0 0
0	0	0
Satisfaisant	Satisfaisant	Satisfaisant
Satisfaisant	Satisfaisant	Satisfaisant
1,3	0,12	0,1
Satisfaisant	Satisfaisant	Satisfaisant
1/32 000	1/32 000	1/64 000
Satisfaisant	Satisfaisant	Satisfaisant
3 et 21 jours	25 et 13 jours	14 et 17 jours
n recherchés	Négatif Institut Mérieux chez le rat	Négatif chez le rat (Contrôles I.M.)

Les sérums toxiques provoquent une thrombopénie marquée associée soûvent à une leucopénie. Des accidents hémorragiques sont observés (suffusions, pétéchies multiples au niveau des muqueuses buccale, nasale et oculaire).

Ces tests d'activité antiplaquettaire chez le singe ont donné satisfaction.

⊙ **Chez le lapin.**

— *Test d'activité pyrogène lapin.*

Il ne doit pas exister de substances pyrogènes dans le sérum.

Le lapin est utilisé pour tester l'action des globulines sur la température centrale.

L'injection à cet animal de 1 ml/kg de sérum par voie I.V. ne doit pas entraîner d'élévation thermique supérieure à 0°6.

Les résultats, rapportés sur le tableau I, sont satisfaisants.

B. - RECHERCHE D'ANTICORPS ANTI MEMBRANE BASALE.

Cette recherche n'a été pratiquée que sur les deux derniers lots de sérum, à partir de septembre 1970.

En effet, cette étude n'était pas prévue, mais le rapport de Taylor (Medical Research Council of Canada, juillet 1970), publié quelques mois plus tard (472), nous incita à la prudence. Cette équipe canadienne insistait sur la néphrotoxicité d'un sérum équin antithymus humain, pour lequel la responsabilité d'anticorps anti-membrane banale était probable.

Les essais cliniques avec le sérum produit par l'Institut Mérieux furent alors suspendus et la recherche de tels anticorps entreprise en ayant recours aux techniques d'immunofluorescence (Dixon : 132, 133, et Thiel - 476).

Un lot de trois rats est utilisé. On injecte à deux d'entre eux 120 mg par kilo de poids de protéines de cheval. Les animaux sont sacrifiés 8 heures après. Les résultats obtenus sont négatifs pour les deux lots de sérum étudiés.

C. - TESTS D'ACTIVITÉ : PROLONGATION DES GREFFES DE PEAU CHEZ LE SINGE.

C'est le test d'activité le plus important pratiqué avant l'essai clinique chez l'homme. Cette épreuve a été mise au point par Balner qui en a sans doute la plus grande expérience ; de nombreuses publications rapportent ses résultats (45 - 46 - 48 - 49 - 51).

Principe.

Le test étudie la prolongation de l'allogreffe de peau chez le macaque ou le chimpanzé recevant du sérum antihomme. L'existence de similitudes antigéniques tissulaires entre l'homme et le singe (50 bis) autorise à transposer à l'homme les résultats obtenus.

Technique.

La méthode employée par Bonneau (72) s'inspire largement de celle préconisée par Balner.

— Un lot de trois macaques est utilisé. Deux animaux reçoivent pendant six jours le sérum par voie I.M. à raison de 80 mg de protéines/kg, le troisième animal sert de témoin. Les homogreffes de peau sont pratiquées à la fin de la première semaine de traitement. Les injections de globulines sont poursuivies pendant 21 jours à raison de trois injections par semaine.

Résultats.

— Chez les animaux traités on constate la survie des autogreffes pendant 15 jours en moyenne (25 et 21 jours pour le premier lot testé « Tableau I »).

— Chez le singe non traité le rejet de l'homogreffe survient en 8 à 10 jours.

VII. — STERILISATION DU SERUM CONSERVATION - STOCKAGE

★ **Stérilisation.**

Elle se fait par filtration sur membrane millipore.

Des contrôles bactériologiques sont pratiqués.

★ **Conservation.**

Elle se fait en tampon glycocolle à pH = 6,8. Il n'existe pratiquement pas « d'agrégation » des globulines au cours du stockage.

★ **Le stockage.**

Il est effectué à + 4°, l'activité immunosuppressive du sérum n'est pas modifiée. Des contrôles pratiqués après deux ans ont montré la persistance de l'activité (Carraz).

II^me^ PARTIE

ESSAIS CLINIQUES

Les données acquises par l'expérimentation animale n'ont pas encore permis de résoudre tous les problèmes que pose l'utilisation des sérums antilymphocytes. Malgré ce, les globulines hétérologues sont maintenant employées dans la plupart des centres de transplantation d'organes.

Le nombre de publications dans ce domaine ne cesse de croître chaque année.

★ Les transplantations de reins allogéniques ont naturellement été les premières indications de cette thérapeutique mise au point d'ailleurs dans ce but.

Starzl l'utilise depuis juin 1966 (453, 456, 458, 459) et Traeger depuis octobre de la même année (484, 485, 486, 488, 490, 491). D'autres groupes ont suivi : Kuss et Legrain (250, 251) continuent à l'employer ainsi que Najarian (354, 355), Monaco (330 bis), Carpenter (93), Brendel (75), Toussaint (482), Lawson (264), Thiel (476), Shorter (441), Woodruff (535 bis) et Taylor (471).

Nous-même y avons recours depuis 1968 (347 bis).

★ Les transplantations d'autres organes ont permis de nouveaux essais thérapeutiques, qu'il s'agisse du cœur (Cachera, 86 bis ; Henry, 42 bis, entre autres...), du foie (Carpenter, 93 ; Starzl, 452) ou du poumon...

★ Les greffes de moelle allogénique ont connu leurs meilleurs succès avec l'utilisation du sérum antilymphocytaire seul pour le conditionnement du receveur (Amiel et Mathé, 9, 10, 302).

★ En dehors des greffes de moelle et des transplantations d'organes, des essais thérapeutiques ont été faits dans le groupe des maladies dites auto-immunes ou plus exactement « avec auto-immunisation » (63) ainsi que dans certains syndromes lymphoprolifératifs. Les résultats obtenus furent très variables et d'interprétation encore plus difficile que pour les greffes d'organes. Ces essais ont concerné essentiellement des affections neurologiques (Brendel, 75 - 77, et Pirofsky, 384), et neuro-musculaires (Brendel, 75 - 77 ; Pirofsky, 384 et Serratrice, 433), plus rarement des collagénoses (77, 384), des

hépatopathies chroniques évolutives (118, 166 bis), des syndromes néphrotiques (383, 488) ou certaines leucémies lymphoïdes (384).

Nous allons présenter quinze observations. Ce chiffre peut paraître modeste par rapport aux grandes séries réalisées par des groupes plus expérimentés et mieux équipés ; cependant elles représentent les premiers essais cliniques pratiqués avec une globuline antithymocyte produite par l'Institut Mérieux. Il s'agit probablement du premier sérum équin obtenu en France à partir de thymus humain. Peu d'équipes ont eu recours à des sérums de ce type sans doute en raison des difficultés rencontrées pour obtenir l'antigène : Shorter (441) obtient un sérum actif et peu toxique, Woodruff (535 bis) utilise sans succès un sérum antithymocyte, Taylor (471) constate une néphrotoxicité.

Nous avons donc d'une part contribué à la production de la G.A.T. et d'autre part participé à l'étude de ses effets thérapeutiques chez l'homme. Notre expérience a bénéficié pendant cette période de l'aide et de la compétence de l'équipe du Professeur Traeger.

Les observations recueillies à Marseille concernent 15 malades que nous avons suivis dans trois services différents. Leur répartition est la suivante :

— Transplantations rénales : 11 malades traités dans le service du Professeur Simonin, Clinique Médicale A - Département de Néphrologie du Professeur Agrégé Murisasco, hôpital de la Timone.

— Cirrhose biliaire primitive = 1 malade.

— Myélome multiple à la phase terminale = 1 malade.

Ces deux patients ont été traités dans le service du Professeur M. Mongin, Médecine Interne, hôpital Michel-Lévy.

— Myasténie grave = 2 malades traités dans le service du Professeur Agrégé G. Serratrice, hôpital Michel-Lévy.

Nous distinguons donc deux groupes d'indications :

1) Au cours de la transplantation rénale ;

2) En dehors de la transplantation.

Après avoir décrit les critères que nous avons voulu étudier, nous présenterons nos observations.

CHAPITRE I

LES CRITÈRES ÉTUDIÉS

Ce sont ceux que l'on retient chaque fois que des globulines hétérologues son employées.

Des modèles d'observations ronéotypées permettent de suivre de près l'évolution de chaque cas tant sur le plan clinique que biologique, nous nous attachons particulièrement à l'appréciation de la tolérance locale et générale des globulines antithymocytes, leur éventuelle toxicité et leur valeur immunosuppressive.

Ainsi les critères suivants sont étudiés pendant toute la durée du traitement et après celui-ci par comparaison aux examens pratiqués avant le début des injections de globuline hétérologue.

I. — CRITERES CLINIQUES.

— La tolérance locale et générale est appréciée jour après jour à l'aide d'un questionnaire détaillé analysant les différentes réactions observées et par un examen clinique journalier.

— La liste suivante des symptômes figure sur nos modèles d'observations :

— *Tolérance locale :*
- Douleur
- Inflammation
- Gêne à la marche

— *Tolérance générale :*
- Température (1, 2, 3 ou 4° suivant les cas observés)
- Frissons
- Hypotension (1, 2, 3 ou 4 cm de mercure suivant les variations observées)
- Gêne respiratoire
- Douleurs lombaires.
- Douleurs articulaires
- Prurit
- Eruptions diverses : érythème, etc.
- Urticaire
- Vertiges
- Vomissement
- Epistaxis
- Céphalées.

II. — **CRITERES BIOLOGIQUES.**

Outre les paramètres habituellement étudiés chez les transplantés ou chez les autres malades suivant la nature de l'affection en cause, les données suivantes sont systématiquement recueillies avant et après l'administration des globulines hétérologues.

1) *Examens hématologiques.*
   - Numération globulaire
   - Formule leucocytaire
   - Numération des plaquettes
   - Bilans d'hémolyse comprenant le plus souvent :
     - Bilirubinémie
     - Résistance globulaire osmotique
     - Test de Coombs direct, auto-agglutination à froid, iso-agglutination des hématies trypsinisées.
   - Myélogramme.

2) *Bilan de coagulation.*
   - Temps de coagulation
   - Rétraction du caillot
   - Taux de prothrombine
   - Consommation de prothrombine
   - Temps de reptilase
   - Détermination des cofacteurs plasmatiques du complexe prothrombinique (II, V, VII et X)
   - Fibrinémie plasmatique
   - Thromboélastogramme sur sang total, sur plasma et sur sang déplaquetté.

3) *Explorations immunologiques.*
   - Protidémie - Electrophorèse sur papier
   - Immunoélectrophorèse avec sérum anti humain total Behring
   - Recherche des anticorps antiprotéines de cheval par la méthode du « Ring test » avec détermination du taux de précipitation entre le sérum de cheval normal et le sérum du malade à différentes dilutions
   - Dosage des iso-hémagglutinines anti A et anti B
   - Recherche d'anticorps lymphocytotoxiques.

4) *Autres examens.*
   - Contrôle de la glycémie
   - Contrôle des tests hépatiques, en particulier des enzymes : Transaminases SGOT, SGPT
   - Contrôle de la calcémie et de la phosphorémie.

III. — **ETUDES DES REACTIONS CUTANEES D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE (H.S.R.).**

— *Des tests cutanés* sont pratiqués avant le traitement. On utilise les antigènes vis-à-vis desquels le malade est spontanément immunisé. On a recours aux 3 tests suivants :

★ Intradermoréaction à la *Tuberculine* (Tuberculine Mérieux lyophilisée, solution au 1/1 000 de l'étalon de Tuberculine).

Les doses d'antigènes utilisées sont de 10 et 20 unités, c'est-à-dire 0,10 et 0,20 ml de la solution.

★ Intradermoréaction à la *Toxoplasmine*.

Les solutions utilisées sont de 1/10 et 1/20.

★ Intradermoréaction à la *Candidine* : solution au 1/1 000. Les doses utilisées sont de 0,10 et 0,20 ml de la solution diluée.

— *La lecture de ces tests* est effectuée toujours par la même personne à la 30e minute, à la 24e heure et à la 40e heure. On mesure chaque fois le diamètre de l'érythème et du nodule.

— *Répétition des tests* : elle permet d'apprécier le degré de dépression de l'immunité cellulaire. Ils sont de nouveau réalisés dans la semaine qui suit le début du traitement et en principe aux 8e, 15e et 30e jours puis tous les mois ; lorsqu'une négativation des tests est obtenue on utilise les mêmes antigènes à des concentrations plus fortes.

Nous utilisons donc le protocole d'étude de l'H.S.R. employé par l'équipe du Professeur Traeger (408, 409, 481).

IV. — **CRITERES NEPHROLOGIQUES.**

Ils sont biologiques et histologiques.

a) BIOLOGIQUES.

Les examens suivants sont pratiqués régulièrement :

— Azotémie
— Clearance de la créatinine
— Concentration uréique
— Compte d'Addis-Hamburger
— Uroculture
— Protéinurie des 24 heures
— Electrophorèse des urines
— Immunoélectrophorèse urinaire avec un sérum anti-humain total de Behring.

b) HISTOLOGIQUES.

— La biopsie du transplant est réalisée par ponction à l'aiguille au moment de la transplantation (1/2 h à 1 h après l'anastomose vasculaire) et au cours de l'évolution à l'occasion d'une crise de rejet ou d'une réintervention sur la voie excrétrice, ou à défaut systématiquement avant le 6e *mois*.

— Les prélèvements sont toujours réalisés sous le contrôle de la vue.

— Les fragments de parenchyme sont étudiés par différentes techniques :

1) *En microscopie optique :* après fixation par le formol salé et inclusion dans la paraffine, les tissus sont coupés et colorés par les méthodes habituelles : Trichrome Masson ou vert Lumière, hématéine, éosine, réticuline de Wilder ou Jones, Bleu de Toluidine. Certains fragments sont fixés dans un mélange de glutaraldéhyde-formol suivant une technique décrite (198 bis).

2) *En microscopie électronique :*

— La fixation se fait dans l'acide osmique ou dans la glutaraldéhyde avec post fixation dans l'acide osmique (depuis un an).

— L'inclusion est pratiquée dans l'Epikote 812 ou Epon qui permet une meilleure préservation des cellules et une microtomie plus facile.

Les coupes ultra fines sont recouvertes de Formvar après avoir été mises sur treillis.

— Une imprégnation par l'acétate de plomb permet enfin d'améliorer le contraste. Ce travail est réalisé dans le laboratoire d'Histologie du Professeur Picard où nous utilisons un microscope Siemens pour l'étude des coupes et la photographie.

3) *Les techniques d'immunofluorescence* malheureusement ne sont pas encore utilisées à Marseille pour l'anatomie pathologique rénale. Nous avons cependant tenté de recueillir ces précieuses indications en faisant appel au laboratoire du Docteur N. Blanc-Brunat, à Lyon, tout en craignant un échec technique du fait de la conservation prolongée et des inconvénients du transport.

★ *La technique utilisée* est la suivante :

— Fixation par congélation dans les 15 minutes qui suivent le prélèvement, celui-ci étant conservé en atmosphère humide dans une Boîte de Pétri avec du sérum physiologique.

— Coupe des fragments après un délai de conservation à — 70° des plus variables (2 mois à 6 mois) à Marseille et transport en 3 h à Lyon dans la carboglace.

Les fragments sont coupés à Lyon au Cryostat, fixés sur lames et placés dans l'acétone pendant 30 minutes.

— Les réactions d'immunofluorescence sont pratiquées après rinçage des coupes avec une solution tampon (pH = 7,4), les sérums sont laissés en contact pendant 30 minutes à 37°.

— Les sérums utilisés sont marqués à l'Isothiocyanate de fluorescéine, l'excès de fluorescéine est absorbé par de la poudre de foie.

★ *Caractères des sérums employés.*

— Anti-gammaglobuline de cheval préparé chez le lapin marqué à l'Isothyocyanate de fluorescéine (Mann).

— Anti IgG
— Anti IgA Humains préparés chez la chèvre (Hyland)
— Anti IgM
— C' = $6^1A/6^1B$ globuline antihumaine préparée chez la chèvre (Hyland)
— Anti Fibrinogène humain préparé chez le lapin (Hyland).

★ *Les dilutions* sont :

— IgG = 1/16
— IgM et IgA = 1/2
— C' fibrinogène = 1/4
— γ cheval = 1/4.

V. — TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE.

Ce test est pratiqué suivant la technique d'Halpern dans le laboratoire du Professeur Muratore et avec l'aide du Docteur Latourelle.

Les lymphocytes sont cultivés en présence des phytohémagglutinines, la numération des cellules transformées est faite à la 96^e heure.

Ce test n'a été pratiqué que chez 4 malades traités.

CHAPITRE II

LES OBSERVATIONS

B. — LES OBSERVATIONS

Nous présentons 15 observations que nous divisons en deux groupes :

1) la G.A.T. au cours de la Transplantation rénale

2) la G.A.T. en dehors de la Transplantation rénale.

Leur lecture peut paraître longue mais l'importance et le nombre des informations recueillies ne nous a pas permis de les résumer plus brièvement. Cependant l'existence de courbes et de tableaux propres à chaque observation devrait en faciliter le parcours.

Groupe I

OBSERVATION N° 1 — PIN... Philippe
(R. 873) Homme de 23 ans

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Elle débute dans l'enfance avec la découverte d'une néphropathie interstitielle qui évolue progressivement vers l'insuffisance rénale

En juin 1968, le recours aux hémodialyses périodiques est nécessaire dans l'attente d'une transplantation.

En septembre 1968, on pratique une dérivation du canal thoracique. Une 1re transplantation est effectuée le 1er octobre à partir d'un rein de la mère Le traitement immunosuppresseur associe : corticoïdes, azathioprine et Globulines antilymphocytaires préparées à partir de lymphocytes du canal thoracique.

Un an après, devant un syndrome infectieux sévère, le traitement immunodépresseur est interrompu, un rejet irréversible se manifeste.

Des séances d'épuration extrarénale sont nécessaires En décembre 1969, une deuxième transplantation rénale est proposée, un mois après l'ablation du transplant.

2. — **TRANSPLANTATION RENALE.**

Le 23 avril 1970, cette deuxième transplantation est effectuée à partir d'un donneur en état de coma dépassé. Il présente une incompatibilité vraie et deux potentielles par rapport au receveur.

a) **L'intervention** se déroule sans incidents.

Avant l'anastomose des vaisseaux, sont administrés :

120 mg de méthylprednisolone,
2 mg/kg d'azathioprine,
5 ml de G.A.T.

b) **Suites au cours du premier mois.**

La diurèse apparaît immédiatement. Pendant 3 jours on observe une polyurie importante liée à l'état d'hyperhydratation du patient.

Les fonctions rénales sont d'emblée de bonne qualité. La clearance de la créatinine est à 70 ml/mn dès le 4me jour.

c) **Suites lointaines.**

La fonction du transplant est bonne. La G.A.T., mal tolérée à partir du 28me jour, les injections doivent être interrompues à la fin du 3me mois.

Au cours du 6me mois, protéinurie et hypertension artérielle apparaissent, celle-ci est difficile à contrôler par le traitement médical. En même temps on note une élévation de la créatinémie (15 à 18 mg) et une diminution de la clearance glomérulaire.

En décembre 1970, une artériographie du transplant est pratiquée (clearance de la créatinine = 42 ml/mn) à la suite de laquelle le tableau s'aggrave subitement, le malade présente une anurie et un coma profond, le décès survient 48 heures après.

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Administration et posologie.**

La voie I.M. est utilisée à raison d'une ampoule de 5 ml de G.A.T.

tous les jours d'abord, puis 3 fois par semaine pendant le 2me mois.

Le premier lot (S 4001) est utilisé jusqu'au 27me jour, le lot S 0044 est administré ensuite.

Avant chaque injection de G.A.T., le malade reçoit des antihistaminiques (les premiers jours par voie I M., puis per os).

Au total 37 ampoules de 5 ml de la G.A.T. sont injectées (figure 3).

b) **Tolérance.**

— *Locale :* Sur 37 injections I.M. profondes, 18 sont douloureuses, la douleur, calmée par les antalgiques courants, gêne la marche pendant quelques jours (2me et 5me semaines).

Des signes d'inflammation locale sont notés 3 fois.

— *Générale :* La fièvre apparaît habituellement avant la 8me heure après l'injection Elle n'est jamais très élevée.

Une réaction d'intolérance sévère, de type anaphylactique, est apparue le 27me jour (hypotension modérée, frissons, hyperthermie à 39°, éruption morbilliforme, arthralgies).

La prise d'antihistaminiques améliore l'état du malade.

Le surlendemain, des G.A.L. issues d'un lot différent sont prescrites. Le traitement est poursuivi normalement, sans incidents.

Ces manifestations sévères réapparaîtront au cours du 3me mois à 2 reprises après des injections de G.A.L déjà commercialisées.

Les examens biologiques pratiqués montrent que le malade s'est immunisé contre la protéine hétérologue dès le 5 mai 1970, c'est-à-dire le 13me jour (Tableau II).

4. — **LES CONTROLES BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

* La série rouge n'est pas influencée par la G.A.L., l'anémie se corrige en deux semaines.

* Une leucocytose importante à polynucléaires est notée pendant les 15 premiers jours, le nombre des globules blancs atteint 5.000 ensuite.

* Par contre le nombre absolu de lymphocytes ne varie pas, il demeure aux alentours de 1.800. Une lymphopénie franche et transitoire est observée au début du traitement, puis entre le 20me et le 30me jour.

b) **Les autres modifications biologiques.**

* *Les protéines plasmatiques.*

La protidémie augmente progressivement, parallèlement à la correction de l'hyperhydratation (Tableau II).

Les électrophorèses et les immunoélectrophorèses sériques indiquent :

— 6 jours après la transplantation : une augmentation des α2M et des IgG ;

— au 20me jour, le tracé se normalise (contrôlé le 13 mai, le 22 mai et le 6 juillet).

On ne note pas d'élévation du taux des IgG.

* *Les anticorps antiprotéines de cheval :* absents au début, apparaissent au 17me jour ; la recherche de précipitines par la méthode du « Ringtest » est positive avec le sérum pur et les dilutions au 1/2 et 1/4.

Cette réaction est de nouveau positive ensuite.

* *Les variations du taux des hémagglutinines* sont rapportées sur le tableau avec les autres tests étudiés.

On note une élévation du taux des anti B entre le 11^{me} et le 30^{me} jour.

* *Les bilans d'hémolyse* répétés à 6 reprises pendant les 3 premiers mois ne sont pas modifiés.

* *La crase sanguine* est normale. Les épistaxis survenues au 27^{me} et au 41^{me} jours, fréquentes avant la transplantation, n'ont pas comme origine un trouble de la coagulation.

Le thromboélastogramme, pratiqué toutes les semaines pendant les premiers mois, demeure normal.

* *Les numérations des plaquettes* : Aucune thrombopénie n'est constatée (Tableau I).

* *La moelle osseuse*, vérifiée avant la greffe et au 19^{me} jour, présente les modifications suivantes :

— myélogramme du 23-4-71
- lignée érythrocytaire = 9 %
- lignée granuleuse = 86 %
- lignée lymphocytaire = 5 %

— myélogramme du 11-5-71
- lignée érythrocytaire = 28 %
- lignée granuleuse = 68 %
- lignée lymphocytaire = 5 %

L'hyperplasie érythroblastique est franche.

Les mégacaryocytes sont normalement présents.

* *Les tests hépatiques* (Tableau II) : le taux des transaminases (SGOT et SGPT) s'est considérablement élevé à partir du 40^{me} jour. Cette anomalie a été attribuée à une toxicité hépatique de l'azathioprine.

c) **Les modifications néphrologiques.**

— LES URINES.

* *Une protéinurie* est constatée après l'intervention. Peu abondante (0,50 à 1 g/24 h), elle est absente à partir du 45^{me} jour et réapparaît au 6^{me} mois.

Cette protéinurie est de type tubulaire, d'après les examens pratiqués les 6^{me}, 20^{me} et 30^{me} jours).

L'examen pratiqué le 75^{e} jour révèle un tracé de protéinurie physiologique.

* *Les comptes d'Addis Hamburger*, pratiqués aux 8^{me}, 30^{me} et 60^{me} jours, indiquent une leucocyturie modérée.

Le 2-7-70 : hématies 2 360
leucocytes 23 000

* Les urocultures décèlent au 30^{me} jour et au 60^{me} jour la présence de Proteus.

— L'HISTOLOGIE DU TRANSPLANT.

Elle est étudiée le jour de la transplantation après l'anastomose vasculaire.

P.B.R. du 23-4-70 (70.206).

« 12 glomérules figurent sur la préparation, sans altération à leur niveau. Les tubes sont généralement normaux ainsi que l'interstitium et les vaisseaux extraglomérulaires.

« Greffons de morphologie normale ».

. L'étude anatomique du transplant après le décès met en évidence des signes de rejet chronique avec lésions vasculaires diffuses.

5. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Les tests cutanés (Tuberculine, Toxoplasmine, Candidine) sont négatifs au moment de la transplantation.

Cependant la réaction à la Toxoplasmine devient positive le 5^{me} jour et le 35^{me} jour (avec une dose d'antigène deux fois plus importante). Dans cet intervalle et par la suite les intradermoréactions pratiquées se sont révélées négatives (Figure 3).

Pendant le premier mois, différents signes cliniques et biologiques d'intolérance (Tableau II) plaident en faveur d'une immunisation du malade envers la globuline hétérologue (2^{me} transplantation).

6. — **TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE.**

Les lymphocytes du malade prélevés au 47^{me} jour ne réagissent pas à la stimulation par la P.H.A. La lecture à la 96^{me} heure indique :

— cellules transformées = 10 %
— cellules intermédiaires = 6 %
— cellules non transformées = 85 %

EN RESUMÉ.

Malade de 23 ans, anéphrique, bénéficiant en avril 1970 d'une 2^{me} transplantation rénale à partir d'un rein de coma dépassé. Le rapport d'histocompatibilité (N.H.R.) est égal à 0,36.

Les suites opératoires sont très favorables jusqu'au 6^{me} mois. Une réaction de rejet (en raison de l'apparition d'une protéinurie et d'une hypertension artérielle) est notée.

Au 8^{me} mois, après une artériographie rénale, le malade meurt dans un tableau d'anurie avec coma.

La G.A.T. étudiée est utilisée pendant les 57 premiers jours par voie I.M. profonde, la tolérance locale est acceptable mais une réaction de type anaphylactique est observée au 27^{me} jour.

Le malade s'est sans doute immunisé pendant cette première période envers la globuline hétérologue.

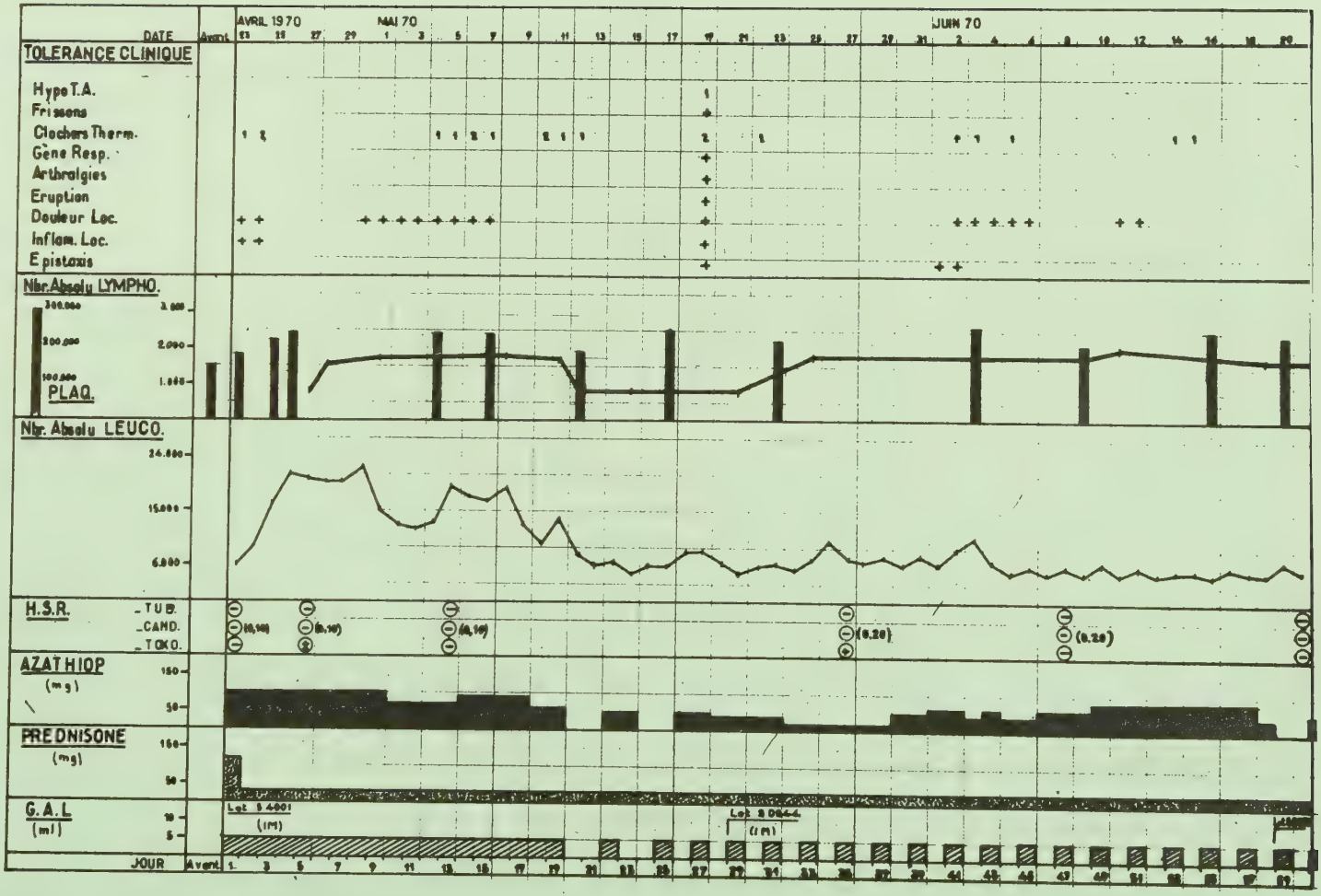
Transplantation le 23-4-1970 ↓

	27-4-70	4-5-70	12-5-70	21-5-70	31-5-70	3-6-70	13-6-70	23-6-70	3-7-70	28-7-70
Protidémie		68 g					74 g			80 g
Anticorps antiprotéines de cheval (Précipitines)	0	0	+ pur + 1/2 + 1/4	0		0			0	
Protéine C réactive	+	++++	+	—		+			—	
Hémagglutinines anti A anti B	1/32	1/512	1/128	1/128		1/128			1/64	
Bilirubinémie libre conjuguée		3 mg 0						2 mg 0		9 mg 0
Transaminases SGPT SGOT	8 20					210 210	420 400	280 320		510 245

TABLEAU II

OBSERVATION N° 1

OBSERVATION N° 1



OBSERVATION N° 2 — ROU... Gabrielle
(R. 875) Femme de 34 ans

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Cette malade est admise dans le service en décembre 1969, adressée par l'hôpital de Nouméa, en Nouvelle-Calédonie. L'insuffisance rénale définitive est secondaire à une nécrose corticale apparue au terme d'une douzième grossesse, après un hématome retroplacentaire avec coagulopathie de consommation (décembre 1969).

En raison de l'éloignement familial, la transplantation est urgente.

La malade est normotendue, en bon état général lorsque l'intervention est décidée, après 6 mois d'hémodialyses.

2. — **LA TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle est réalisée le 29 avril 1970 à partir d'un donneur en état de coma dépassé et qui présente avec la malade 3 antigènes incompatibles (N.H.R.$^{-}$ = 0,082).

a) **La préparation.**

Pendant l'intervention, on administre avant l'anastomose vasculaire les immunosuppresseurs habituels :

— méthylprednisolone : 120 mg par voie I.V. puis 30 mg les jours suivants ;
— azathioprine : 2 mg/kg par voie I.V.
— globuline antithymocyte : 10 ml (lot S 4001) par voie I.M.

b) **L'intervention.**

En raison d'un incident hémorragique, une chute de la tension artérielle est observée en cours d'intervention, nécessitant une transfusion.

En fin d'intervention la T.A. est de nouveau basse (6/4) et une bradycardie est notée ainsi qu'une hyperkaliémie.

Une séance d'hémodialyse est indispensable 12 heures après.

c) **Les suites au cours du premier mois.**

La diurèse n'apparaîtra que le 35^{me} jour, des séances d'hémodialyses sont renouvelées tous les 2 à 3 jours pendant cette période.

Le 12^{me} jour un malaise général avec hypotension artérielle, cyanose et douleur précordiale constrictive est noté 4 heures après l'injection de la globuline. Il n'y a pas de modifications de l'électrocardiogramme ni de la téléradiographie pulmonaire.

Le même incident se reproduit 1/2 heure après. On décide alors de soumettre la malade à un traitement anticoagulant continu par l'héparine, interprétant ces malaises comme la répétition d'embolies pulmonaires.

Pendant cette période, une thrombopénie franche est notée sans autres signes biologiques de coagulopathie intravasculaire, les cofacteurs plasmatiques sont normaux, la fibrinémie est à 2,90 g/litre.

Le traitement anticoagulant est poursuivi pendant 26 jours.

d) **Suites lointaines.**

La diurèse apparaît le 35^{me} jour, la fonction rénale s'améliore.

La clearance de la créatinine se situe entre 40 et 50 ml/mn.

Une ponction biopsie rénale est pratiquée à la fin du 4me mois.

En décembre 1970, la malade quitte le service pour rejoindre son domicile, la fonction du transplant est alors médiocre avec une créatinémie à 20 mg/l et une clearance glomérulaire à 30 ml/mn.

Nous avons appris récemment le décès de notre patiente, survenu 14 mois après la transplantation.

3. — LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.

a) **Administration et posologie.**

La voie I.M. est utilisée à raison d'une ampoule de 5 ml tous les jours jusqu'au 20me jour, puis les injections sont espacées comme l'indique la Figure 4 Les G.A.T. sont administrées pendant les quatre premiers mois.

Deux différents lots de G.A.T. sont prescrits pendant les 60 premiers jours (lot S 4001 et lot S 0044), soit un total de 40 ampoules de 5 ml.

b) **Tolérance.**

— *locale :* comme l'indique le tableau II, sur 38 injections, 12 entraînent des réactions locales plus ou moins violentes, la douleur n'empêche pas la marche et cède à la prise d'antalgiques mineurs.

Trois fois une réaction inflammatoire très vive est notée au point d'injection.

— *générale :* les réactions générales sont par contre moins bénignes, associant hyperthermie et frissons environ 7 heures après l'injection, mais cet horaire n'est pas fixe. De plus, au 12me jour une réaction sévère avec hypotension, gêne respiratoire et cyanose, se manifeste à 2 reprises dans la journée, fait redouter une embolie pulmonaire.

Nous pensons a posteriori qu'il s'est agi d'une réaction d'intolérance à la globuline hétérologue.

Une réaction analogue mais moins alarmante est constatée de nouveau le 36me jour.

4. — LES CONTROLES BIOLOGIQUES.

a) **Le sang périphérique.**

— La série rouge n'est pas modifiée.

— Une leucocytose importante à polynucléaires (taux de polynucléaires neutrophiles = 90 à 95 %) est constatée pendant les 15 premiers jours, puis le nombre des leucocytes redevient normal (voir Figure 4).

— Une lymphopénie franche par contre, est notée après le 10me jour.

b) **Les autres modifications biologiques.**

Elles sont rassemblées dans le Tableau III.

* *Les protéines plasmatiques.*

— la protidémie ne varie pas ;

* les électrophorèses et immunoélectrophorèses sériques ne montrent pas d'élévation du taux des IgG mpais une hyperalpha 2 globulinémie entre 11 et 14 % (examens pratiqués aux 6me, 8me, 30me et 60me jours).

* *Les anticorps antiprotéines de cheval* n'apparaissent pas dans le plasma.

* *Le taux des hémagglutinines* est stable.

* *Les bilans d'hémolyses* pratiqués aux 6ème, 8ème et 60ème jours ne sont pas modifiés. Ils demeurent normaux.

* *La crase sanguine* est surveillée avec une attention particulière du fait du traitement anticoagulant et de la thrombopénie observée.

— la fibrinémie diminue pendant le premier mois, elle est égale à 4,80 g le 1er jour et atteint 2 g un mois après ;

— les thromboélastogrammes pratiqués de façon bi-hebdomadaire reflètent la présence de l'héparine et les variations du nombre des plaquettes. Il n'est pas constaté de signes biologiques en faveur d'une coagulopathie de consommation.

* *Les plaquettes* diminuent progressivement en nombre : le 20ème jour, une thrombopénie franche est constatée (30 000), les injections de G.A.T. sont donc pratiquées tous les deux jours. Les doses d'azathioprine tolérées par la moelle pendant cette période sont minimes (voir Figure 4 ; le myélogramme pratiqué le 16 mai 1970 montre d'ailleurs un blocage de la maturation de la lignée granuleuse.

Les variations du nombre des plaquettes au cours de la journée sont étudiées le 7ème jour ; elles sont minimes mais une diminution est notée. En effet :

Nombre de plaquettes/ml :

avant G.A.T.	210 000
4 h après	150 000
6 h après	150 000
12 h après	130 000
18 h après	150 000
24 h après	160 000

La moelle osseuse est contrôlée à deux reprises :

— *Myélogramme du 29-4-1970* (avant transplantation) : révèle un trouble de la maturation de la lignée granuleuse avec série rouge hypochrome et présence de mégacaryocytes.

— *Myélogramme du 16-5-1970* (18ème jour) : on note un blocage de la maturation dans les lignées granuleuse et rouge. Présence de mégacaryocytes. Les pourcentages cellulaires sont :

	Myélogramme du 29-4-1970	Myélogramme du 16-5-1970
Petits lymphocytes	6	8
Plasmocytes	2	4
Myéloblastes	2,5	1
Promyélocytes	4	7
Myélocytes neutrophiles	20	33
Myélocytes éosinophiles	2	3,5
Métamyélocytes neutrophiles	18,5	15,5
Métamyélocytes éosinophiles	1	0
Polynucléaires neutrophiles	24	25,5
Polynucléaires éosinophiles	1	1
Polynucléaires basophiles	1	0
Lignée érythroblastique	18 %	1,5 %

* *Les tests hépathiques* ne sont pas modifiés.

c) **Les modifications néphrologiques.**

— LES URINES.

Une protéinurie modérée (0,50 à 1 g/24 h) est constatée pendant le 1er mois. Après la reprise de la diurèse, cette protéinurie disparaîtra.

Les électrophorèses et immunoélectrophorèses des urines pratiquées le 15me et le 24me jour, montrent qu'il s'agit d'une protéinurie glomérulaire sélective.

Les urines demeurent stériles.

— L'HISTOLOGIE DU TRANSPLANT.

Deux ponctions biopsies sont pratiquées :

P.B.R. du 29-4-1970 (au cours de la transplantation, en fin d'intervention n° 70.387).

« Le fragment n'intéresse que 2 glomérules normaux et une zone de cortex et de médullaire avec de nombreux tubules présentant tous les signes d'une néphrose osmotique (vacuolisation étendue à la totalité de la cellule). Cette altération est de caractère réversible ».

P.B.R. du 21-8-1970 (n° 70.123).

Microscopie optique : « Le prélèvement comporte 8 glomérules porteurs de modifications minimes : épaississement parcellaire de la charpente floculaire, hypertrophie de quelques cellules épithéliales. Les tubules sont modérément remaniés sans image de nécrose ; on observe quelques desquamations et une hypertrophie segmentaire. L'interstitium est le siège d'une fibrose pratiquement diffuse d'intensité moyenne et qui paraît extensive. On trouve un seul infiltrat de nature lymphocytaire englobant 1 ou 2 tubules partiellement détruits et centré par un capillaire. Les vaisseaux terminaux ont des tuniques assez fréquemment épaissies mais sans dépôts fibrinoïdes.

« L'aspect histologique est celui habituellement rencontré en cours de rejets ».

Microscopie électronique (n° 1.320) : « Fixation par l'acide osmique défectueuse mais permettant une étude des coupes ultrafines qui intéressent les glomérules : coagulum intracapillaire avec débris cellulaires dans la lumière. Hyperplasie très marquée des cellules endothéliales. Existence d'un matériel granuleux endomembraneux.

« La membrane basale est normale, ainsi que les pédicelles ».

Immunofluorescence : absence de parenchyme rénal.

5. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Les intradermoréactions à la Tuberculine, à la Candidine et la Toxoplasmine, n'ont pas été pratiquées avant la transplantation mais le jour même de celle-ci, puis à 3 reprises (Fig. 4).

Les tests cutanés sont négatifs le 29 avril 1970 ; 5 jours après, on note une réaction positive à la Candidine.

La négativation du test à cet antigène est observée lors des contrôles suivants au 29me et au 60me jours, alors qu'une dose plus grande est utilisée.

6. — **TEST DE TRANSFORMATION LYMPHOBLASTIQUE.**

La culture des lymphocytes de la malade, prélevés au 38me jour, ne réagit pas à la stimulation par le P.H.A. La lecture à la 96me heure indique :

— Cellules transformées = 11 %
— Cellules intermédiaires = 8 %
— Cellules non transformées = 81 %

EN RESUME.

Malade de 34 ans domiciliée à Nouméa, en Nouvelle-Calédonie, présentant une insuffisance rénale chronique secondaire à une nécrose corticale (complication post-abortum). Une transplantation rénale est effectuée le 29 avril 1970 après 6 mois d'hémodialyse périodique. Le rapport d'histocompatibilité est défavorable (0,082) et une longue anurie par rein de choc est constatée. La fonction du transplant, dont la diurèse reprend au 35^{me} jour, est médiocre.

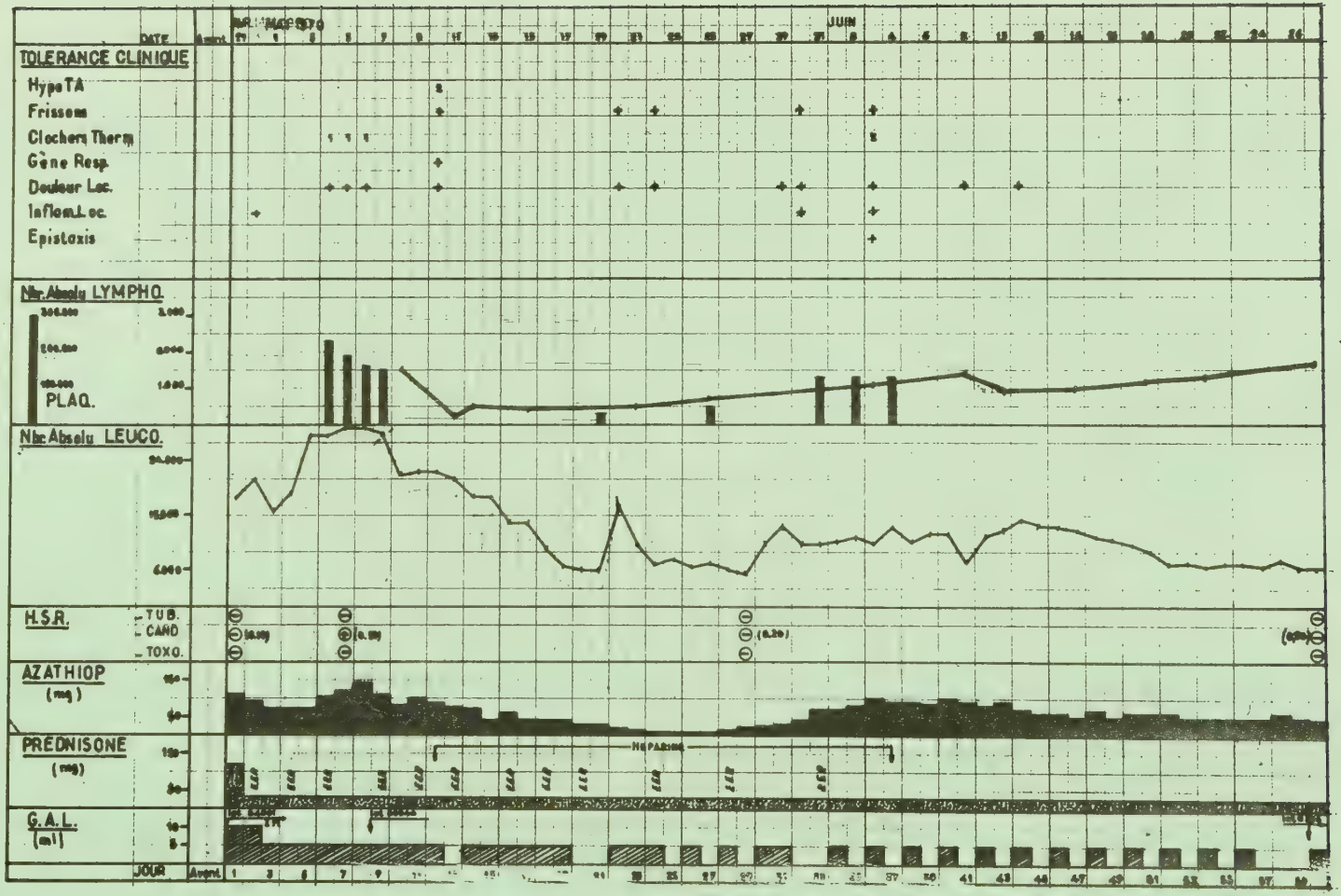
Un rejet important est constaté le 4^{me} mois ; la malade est maintenue en vie grâce au transplant pendant 14 mois.

Transplantation le 29-4-70
↓

	4-5-70	13-5-70	21-5-70	3-6-70	26-6-70
Anticorps antiprotéines de cheval (Précipitines)	0	0	0	0	
Protéine C réactive	++	—	—	±	—
Hémagglutinines anti A anti B	 1/32 0	 1/64 0	 1/32 0	 1/128 0	 1/64 0
Transaminases SGOT SGPT	 10 12			 4 14	 7 12

TABLEAU III

OBSERVATION N° 2


DATE
JUIN
TOLERANCE CLINIQUE
HypoTA
Frissons
Clochers Therm
Gêne Resp.
Douleur Loc.
Inflam.Loc.
Epistaxis
Nbr.Absolu LYMPHO.
PLAQ.
Nbr.Absolu LEUCO.
H.S.R.
TUB.
CARD
TOXO.
AZATHIOP
(mg)
PREDNISONE
(mg)
HEPARINE
G.A.L.
(ml)
JOUR

OBSERVATION N° 3 — AGO... Charles
(R. 876) Homme de 22 ans.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

En 1966 est découvert un syndrome néphrotique avec glomérulonéphrite segmentaire et focale. Cette néphropathie résiste aux thérapeutiques entreprises (corticoïdes, indométacine, immunosuppresseurs) et en 1968 une nouvelle biopsie rénale montre une néphro-angio-hyalinose.

Les fonctions rénales se dégradent régulièrement et le recours à l'hémodialyse périodique s'impose en décembre 1969.

Les difficultés d'abord vasculaires, l'hypertension artérielle avec retentissement myocardique, l'indiscipline du patient et son manque de coopération nous font souhaiter une transplantation rénale rapide.

2. — **LA TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle est pratiquée le 29-4-1970 après binephrectomie, à partir d'un rein de donneur en état de coma dépassé, malgré 3 incompatibilités vraies.

a) **La préparation.**

On prescrit avant l'anastomose des vaisseaux :
— de la méthylprednisolone : 120 mg (30 mg les jours suivants),
— de l'azathioprine : 2 mg/kg,
— et la G.A.T. : 2 ampoules de 5 ml I.M. (lot S 4001).

b) **L'intervention** se déroule sans incident, les conditions de prélèvement font cependant craindre une anurie.

c) **Les suites au cours du premier mois.**

La diurèse apparaît en fin d'intervention, mais la polyurie des 48 premières heures est suivie d'une anurie totale, le patient reste hypertendu.

On discute un rejet précoce ou un rein de choc.

Les hémodialyses seront répétées pendant cette période d'oligo-anurie qui durera 35 jours. La corticothérapie est augmentée à 2 mg/kg, une biopsie rénale pratiquée le 7^{me} jour, ne montrera pas de signes en faveur d'un rejet.

d) **Les suites lointaines.**

La fonction du transplant n'est valable qu'à partir du 45^{me} jour. L'hypertension artérielle persiste, d'abord modérée, puis sévère, nécessitant un traitement médical.

Une artériographie pratiquée en août 1970 met en évidence une sténose peu serrée au niveau de l'anatosmose artérielle Parallèlement, une orchiépididymite guérit après cure chirurgicale et arrêt temporaire de la corticothérapie.

La médiocrité de la fonction rénale à la fin du 3^{me} mois, conduit à pratiquer une biopsie rénale qui montre des signes de rejet tardif. L'augmentation de la corticothérapie permet l'amélioration de la fonction rénale.

Le malade reprend une activité normale, l'hypertension disparaît au

6me mois, mais l'infection urinaire persiste malgré les antibiotiques prescrits.

Un an plus tard, le patient se plaint de troubles digestifs, une anémie est constatée. Le diagnostic d'ulcère duodénal est confirmé par la radiographie. La corticothérapie (20 mg/24 h) est interrompue. Le malade est opéré le 18-5-71. Deux jours après une oligoanurie apparaît, que l'on attribue à une crise de rejet.

Un traitement par la G.A.T. à forte dose est à nouveau tenté : 5 ampoules sont administrée par voie I.V. chaque jour pendant 5 jours sans résultats notables (Figure 6).

La corticothérapie est reprise à 2 mg/kg, puis 4 mg/kg pendant 3 jours, permettant de contrôler le rejet.

Le malade sort du service un mois après, mais une nouvelle hémorragie digestive entraîne la mort, 15 mois après la transplantation.

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Mode d'administration et Posologie.**

● La globuline est administrée par voie I.M. profonde à raison d'une injection journalière pendant les deux premiers mois (Tableau I).

— Les 4 premiers jours 2 ampoules de 5 ml sont injectées, puis 1 ampoule de 5 ml.

— Après le 23me jour, en raison d'une thrombopénie, le traitement est suspendu pendant 5 jours puis repris à raison d'une injection journalière de 3 ml.

— 2 lots différents de globuline antithymocytes sont utilisés et, à partir du 53me jour, nous avons recours à une globuline commercialisée (Figure 5) ; les injections sont espacées puis interrompues à la fin du 4me mois.

● Au 14me mois, à l'occasion d'un nouveau rejet, la globuline antithymocyte (lot S 0072) est utilisée pendant 30 jours à fortes doses (25 ml par jour par voie I.V.) (Figure 6).

b) **Tolérance.**

— *locale :* la voie I.M. entraîne un endolorissement persistant au niveau du point d'injection. Cette douleur s'atténue après les 15 premiers jours mais réapparaît au 35me et au 45me jours.

La voie I.V., utilisée 14 mois après, permet l'administration de fortes doses de G.A.L. sans avoir les inconvénients de la voie intramusculaire.

— *générale :*

* Des poussées fébriles, 8 h après injection, sont rarement observées au début. Une seule fois, au 35me jour, on note une chute tensionnelle modérée et des frissons importants.

* Lors de la prescription, de fortes doses de G.A.L. (25 ml) administrées par voie I.V., sans corticoïdes associés (hémorragie digestive récente), la tolérance générale est excellente en dehors de quelques accès fébriles accompagnés de frissons.

4. — **MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— *La série rouge* n'est pas modifiée, l'anémie persiste jusqu'au-delà du 2me mois.

— *Une leucocytose* à polynucléaires est notée pendant les 15 premiers jours, sous l'effet de l'azathioprine, une leucopénie prolongée lui fait suite.

— *Le nombre absolu de lymphocytes* par contre diminue et demeure inférieur à 1 000 pendant le premier mois.

b) **Les autres modifications biologiques.**

Les principaux critères étudiés sont rassemblés dans le tableau IV.

* *Les protéines plasmatiques.*

— Les variations de la protidémie ne sont pas significatives.

— Les électrophorèses et immunoélectrophorèses pratiquées au 15^{me}, 30^{me} et 60^{me} jours, ne montrent pas de modifications appréciables en dehors d'une hypogammaglobulinémie à 4 %, non persistante, notée le 1er juin 1970.

* *Les anticorps antiprotéines de cheval* ne sont pas retrouvés dans le plasma.

* *Le taux des hémagglutinines* ne subit pas de variations.

* *Les bilans d'hémolyse pratiqués* ne sont pas modifiés.

* *La crase sanguine* est étudiée :

— La fibrinémie varie entre 3 et 6 g/litre.

— Les cofacteurs du complexe prothrombinique demeurent normaux.

— Le nombre des plaquettes cependant diminue de façon très importante, une thrombopénie à 25 000 est constatée au 22^{me} jour. Mais ces variations sont parallèles à celles des leucocytes et nous semblent être en rapport avec l'azathioprine.

Le myélogramme pratiqué pendant cette période (30-5-1970) montre des signes d'atteinte toxique de la série granuleuse et des mégacaryocytes en nombre normal.

* *La moelle osseuse* est contrôlée à 3 reprises :

— *le 29-4-70,* avant la transplantation, la moelle est riche, active, sans particularités morphologiques avec :

— 77 % d'éléments dans la série granuleuse

— 17 % d'éléments dans la lignée érythroblastique ;

— *le 11-5-70* (13 jours plus tard), on note une moelle riche ; les pourcentages cellulaires sont les suivants :

— 82 % : lignée granuleuse

— 5 % : lignée érythroblastique

— 10 % : lymphocytes

— 3 % : plasmocytes

— *le 30-5-70* (32^{me} jour), le myélogramme pratiqué en raison de l'importante leucopénie, montre une série rouge faiblement représentée et un trouble de la maturation, vraisemblablement d'origine thérapeutique, dans la série granuleuse :

— 85 % : lignée granuleuse

— 8,5 % : lignée érythroblastique

— 5 % : lymphocytes

— 1,5 % : plasmocytes

— Lors de chaque contrôle, les mégacaryocytes étaient normalement présents.

* *Les test hépatiques* ne sont pas modifiés.

5. — **MODIFICATIONS NEPHROLOGIQUES.**

a) **Les urines.**

— *Une protéinurie* est constatée sur les premiers millilitres d'urine émis à partir du 15^{me} jour.

Cette protéinurie est de type tubulaire et d'importance variable (0,50 g/l à 3 g/l), elle disparaît après la reprise d'une diurèse correcte.

— *Le culot urinaire* montre au 30^{me} jour de nombreux leucocytes et hématies.

— *Les urocultures* révèlent, dès le 30^{me} jour, l'existence d'une infection urinaire à Proteus puis à Colibacilles (compte de Kass + de 100 000 colonies).

b) **L'histologie.**

Trois biopsies sont pratiquées :

— *P.B.R. du 29-4-70* (en fin d'intervention après la transplantation, n° 70.389) : « Trois glomérules normaux sur la préparation. Néphrose osmotique étendue à l'ensemble des tubules.

« L'interstitium et les vaisseaux extraglomérulaires sont normaux ».

— *P.B.R. du 5-5-70* (7^{me} jour).

Microscopie optique (n° 70.476) : « Cinq glomérules figurent sur la préparation, on ne note aucune modification à leur niveau ; les tubules ne présentent que des altérations minimes : desquammation proximale très partielle et quelques dilatations distales.

« Un léger œdème interstitiel parcellaire ne peut être considéré comme pathologique. Il n'y a pas d'infiltrat cellulaire, les artérioles terminales sont normales.

« Conclusion : fragment de greffon sub-normal en microscopie optique ».

Microscopie électronique (n° 1.224) (Fixation par l'acide osmique) :

« En raison d'une mauvaise fixation, les coupes ultrafines ne permettent pas une interprétation précise.

« On note cependant des dépôts fins sur le versant endothélial de la membrane basale.

« Existence d'une fusion partielle des pédicelles »

— *P.B.R. du 29-4-70 :*

Microscopie optique (n° 70.206) : « Un glomérule figure sur la préparation, il est peu altéré, avec des irrégularités des cellules du floculus mais sans dépôts apparents. Fibrose étendue de l'interstitium avec nombreux infiltrats à cellules lymphoïdes, le plus souvent centrés par un capillaire : signes de rejet ».

Microscopie électronique : absence de parenchyme rénal.

Immunofluorescence (les résultats négatifs sont sous réserve) :

— Anti gammaglobulines cheval = 0
— Anti IgG = 0 (4 glomérules)
— Anti IgM = 0 (1 glomérule)
— Anti IgA = 0. Les cylindres des tubes sont fluorescents
— Anti Complément C' = Illisible.
— Antifibrinogène = quelques mottes fuorescentes dans le mesangium et dans le tissu interstitiel.

6. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Elles sont négatives avant la transplantation (Tuberculine - Candi-

dine - Toxoplasmine).

EN RESUMÉ.

Malade de 22 ans présentant une I.R.C. secondaire à un syndrome néphrotique, ayant subi une transplantation rénale le 29-4-70 après 6 mois d'hémodialyse périodique ; une binéphrectomie est réalisée avant la transplantation.

Après une période d'oligo-anurie de 35 jours, la fonction rénale s'améliore, la clearance de la créatinine se corrige progressivement.

La G.A.L. étudiée a été administrée pendant les 52 premiers jours par voie I.M.

Au cours de l'évolution on déplore 2 crises de rejet :

— l'une constatée au 90^{me} jour ;

— l'autre récente au 14^{me} mois.

Toutes les deux sont contrôlées par les corticoïdes.

Des complications urologiques (infection urinaire, épididymite), digestives (ulcus duodénal hémorragique) sont venues perturber l'évolution, et sont responsables du décès du malade à la fin du 15^{me} mois.

	6^{me} jour (4-5-70)	14^{me} jour (12-5-70)	34^{me} jour (1-6-70)	59^{me} jour (12-6-70)
Précipitines	0	0	0	0
Hémagglutinines				
anti A	0	0	0	0
anti B	1/32	1/64	1/4	1/4
Transaminases				
SGOT	3	6	5	4
SGPT	10	7	6	15
Fibrinémie	3 g/l	3,50 g/l	3 g/l	6 g/l

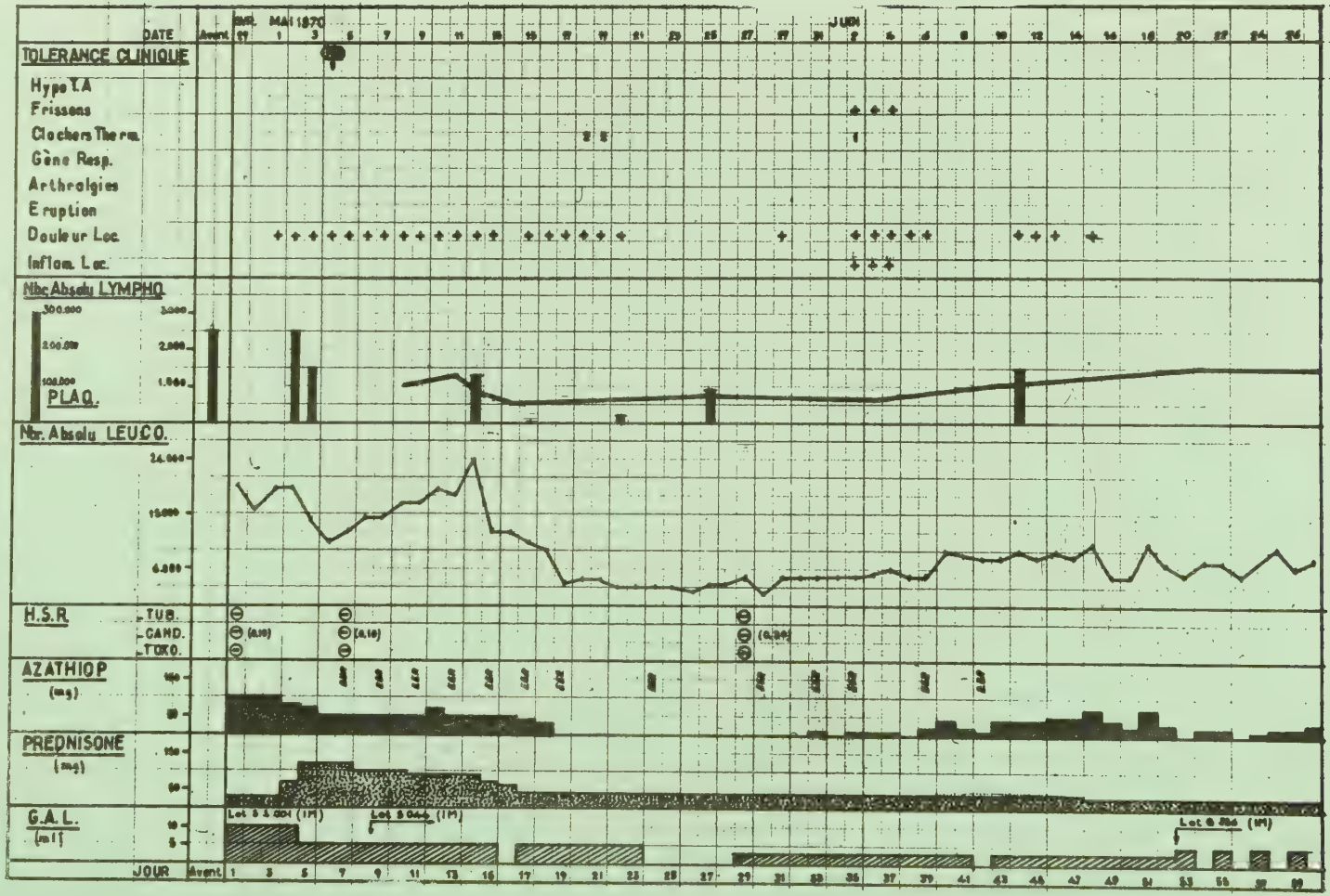
TABLEAU IV

OBSERVATION N° 3

AGO4...

FIGURE 5

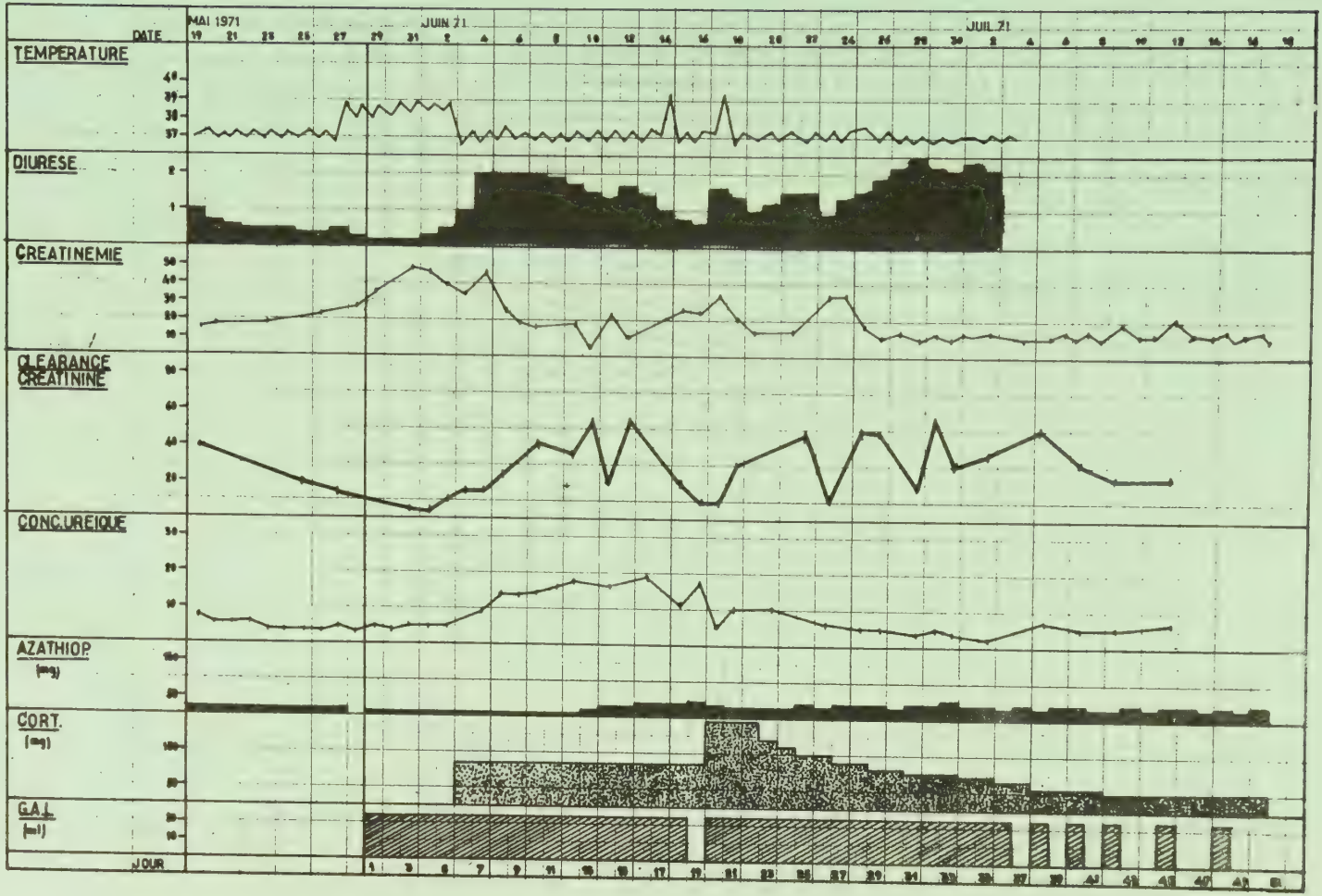
OBSERVATION N° 3



AGO . . .

FIGURE 6

OBSERVATION N° 3



OBSERVATION N° 4 — MOS... Jacques
(P. 877) Homme de 21 ans.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Chez ce sujet jeune la néphropathie familiale est connue depuis déjà 6 ans. Il s'agit d'un syndrome d'Alport, qui a évolué vers l'insuffisance rénale chronique.

La 1re hémodialyse est pratiquée en octobre 1969, les épurations se répètent ensuite sans incidents malgré l'indiscipline du malade.

Cependant, une hypertension artérielle évolutive non corrigée par la déplétion sodée, nécessite en mars 1970 une binéphrectomie.

2. — **LA TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle est pratiquée le 23 mai 1970 à partir d'un rein de coma dépassé ; il existe une incompatibilité vraie et une potentielle d'après les groupages leucocytaires.

a) **La préparation :** pendant l'anesthésie sont administrés :
— par voie I.V. : 2 mg/kg d'azathioprine, et
120 mg de méthylprednisolone (30 mg les jours suivants) ;
— par voie I.M. : 1 ampoule de 5 ml de G.A.T. (lot S 0044).

b) **L'intervention s**'effectue sans incidents, le temps d'ischémie du transplant est de 46 mn.

c) **Les suites immédiates,** au cours du premier mois, sont simples. La reprise de la diurèse est immédiate.

Au 6me jour la clearance de la créatinine est à 61 ml/mn. La tension artérielle s'est normalisée.

d) **Les suites éloignées.**

Le malade sort du service le 60me jour, la fonction rénale est correcte, la clearance de la créatinine est égale à 80 ml/mn. Une activité professionnelle est reprise, aucun incident ne trouble l'évolution jusqu'en août 1971 où un rejet sévère survient, le malade ayant cessé de son propre chef toute corticothérapie depuis plusieurs mois.

Ce rejet est contrôlé par la cortisone.

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Mode d'administration et posologie.**

La voie I.M. est utilisée, à la posologie d'une ampoule de 5 ml chaque jour pendant les 30 premiers jours.

Puis une ampoule tous les 2 jours pendant le 2me mois.

Les injections sont ensuite espacées avant d'être interrompues à la fin du 4me mois.

La G.A.T. étudiée est administrée pendant les 35 premiers jours (Figure 7).

b) **Tolérance.**

— *locale :* des douleurs au point d'injection sont constatées dès

le 3me jour, très vives pendant la première semaine, elles disparaissent ensuite. La marche n'a cependant jamais été gênée.

— *générale :* de nombreuses réactions fébriles avec frissons sont apparues vers la 8me heure après chaque injection. La prescription d'antihistaminiques a réduit l'importance de ces accès. De plus au 42me jour, après la 3me injection d'une G.A.L. différente (déjà commercialisée : lot 386), une éruption urticarienne est notée sans signes généraux de gravité.

4. — **MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

* *La série rouge* n'est pas modifiée, l'anémie initiale ne se corrige qu'à partir du 30me jour.

* *Une leucocytose* à polynucléaires est constatée pendant les 15 premiers jours, le nombre des leucocytes passe en effet de 9 000 à 18 000 avec un pourcentage de polynucléaires en moyenne égale à 90 %.

* *Le nombre absolu de lymphocytes* en effet varie très peu ; il reste sensiblement identique au chiffre initial pendant les deux premiers mois (Figure 7).

b) **Les autres modifications biologiques.**

Les résultats des principaux examens pratiqués sont rassemblés sur le tableau V.

* *Les protéines plasmatiques :*

— la protidémie ne varie pas ;

— les électrophorèses et immunoélectrophorèses sériques pratiquées au 3me, 15me et 30me jour ne montrent aucune modification notable.

* *Les anticorps antiprotéines de cheval* n'apparaissent pas dans le plasma.

* *Le taux des hémagglutines* reste stable.

* *Les bilans d'hémolyse* pratiqués aux 15me, 30me et 45me jours demeurent normaux.

* *La crase sanguine* est contrôlée toutes les semaines par un thromboélastogramme, le dosage de la fibrinémie, la numération des plaquettes et le dosage des cofacteurs du complexe prothrombinique.

— *la fibrinémie* se situe toujours entre 4 et 6 g/l ;

— les variations des *cofacteurs* (qui diminuent modérément) et des plaquettes dans les premiers jours qui suivent l'intervention, expliquent les modifications du thromboélastogramme. En effet, après le 8me jour, tout redevient normal.

La G.A.T. n'est pas responsable de ces troubles, aux doses utilisées nous n'avons pas constaté de thrombopénie sévère ou prolongée.

* *La moelle osseuse.*

Au 8me jour, le myélogramme indique une lignée érythroblastique à 14 %. On remarque des granulations toxiques au niveau des myélocytes.

* *Les tests hépatiques* ne sont pas modifiés.

5. — **MODIFICATIONS NEPHROLOGIQUES.**

a) **Les urines.**

Une protéinurie discrète (0,20 à 0,30 g/l) est notée jusqu'au 27me jour de façon intermittente ; elle sera nulle ensuite.

Le Compte d'Addis se normalise en 15 jours mais une leucocyturie est constatée ensuite, témoin d'une infection des urines.

L'uroculture décèle, après le 15me jour, des bacilles de Friedlander puis des Proteus.

b) **L'histologie.**

Deux biopsies ont été pratiquées : la première tout de suite après la transplantation en fin d'intervention ; la deuxième récemment à l'occasion du rejet constaté.

* *1re P.B.R. du 23 mai 1970 :*

« Fragments de dimensions très réduites avec un seul glomérule dans lequel on note un certain empâtement du floculus. Les tubules sont normaux. L'interstitium ne comporte ni œdème ni infiltrats cellulaires. Les vaisseaux sont indemnes.

* *P.B.R. du 20-8-1971 :*

— *Microscopie optique :* « 4 glomérules figurent sur la préparation. Ils sont peu modifiés, avec quelques dépôts de caractère fibrineux intracapillaire. L'interstitium est par places modérément élargi par un œdème ou une fibrose débutante ; il englobe d'assez nombreux infiltrats lymphoïdes à topographie parfois péri-vasculaire sans altération profonde des vaisseaux eux-mêmes.

« Crise du transplant de caractère réversible ».

— *Microscopie électronique :* « Les glomérules examinés sont peu modifiés, les membranes basales sont normales, il n'existe par d'hypertrophie des cellules endothéliales.

« Par contre, de nombreux lymphocytes sont observés dans le tissu intestitiel au contact des vitrées tubulaires et de la capsule des glomérules.

« Les tubes sont normaux ».

— *Immunofluorescence* (pas d'accidents de décongélation) :

- — Antigammaglobulines de cheval = 0 (2 glomérules - 3 lames examinées)
- — Anti IgG = 0
- — Anti IgA = 0
- — Anti IgM = 0
- — Anti C' = 0
- — Anti Fibrine = Dans quelques artérioles, petits dépôts fluorescents.

6. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Les intradermoréactions à la Tuberculine et à la Toxoplasmine sont franchement positives avant la transplantation (le 20 avril 1970).

Cinq jours après la transplantation, on note encore une petite induration à la 24me heure et à la 48me heure pour ces deux antigènes, sans rougeur.

Au 17me jour, les I.D.R. sont négativées, les doses d'antigène injectées étant pourtant plus fortes.

Les tests cutanés demeurent négatifs (voir figure 7).

EN RESUMÉ.

L'utilisation de la G.A.T. (lot S 004) par voie I.M. chez un malade

de 21 ans, à l'occasion d'une transplantation rénale pendant les 35 premiers jours, nous a montré une tolérance locale parfaite.

La fonction rénale est satisfaisante d'emblée et le sera pendant 14 mois consécutifs.

Des G.A.T. sont administrées pendant les 4 premiers mois sans incidents sérieux.

Les premiers phénomènes de rejet sont constatés en août 1971, alors que toute corticothérapie était interrompue par le patient.

	Transplantation le 23-5-1970 ↓				
	avant G.A.T.	4e jour 26-5-70	14e jour 5-6-70	34e jour 26-6-70	6-7-70
Précipitines		0	0	0	
Hémagglutinines anti A anti B		 0 1/16	 0 1/64	 0 1/8	
Transaminases SGOT SGPT			 16 20	 10 10	
Fibrinémie (g/l)	5,5		6,72	5,18	4

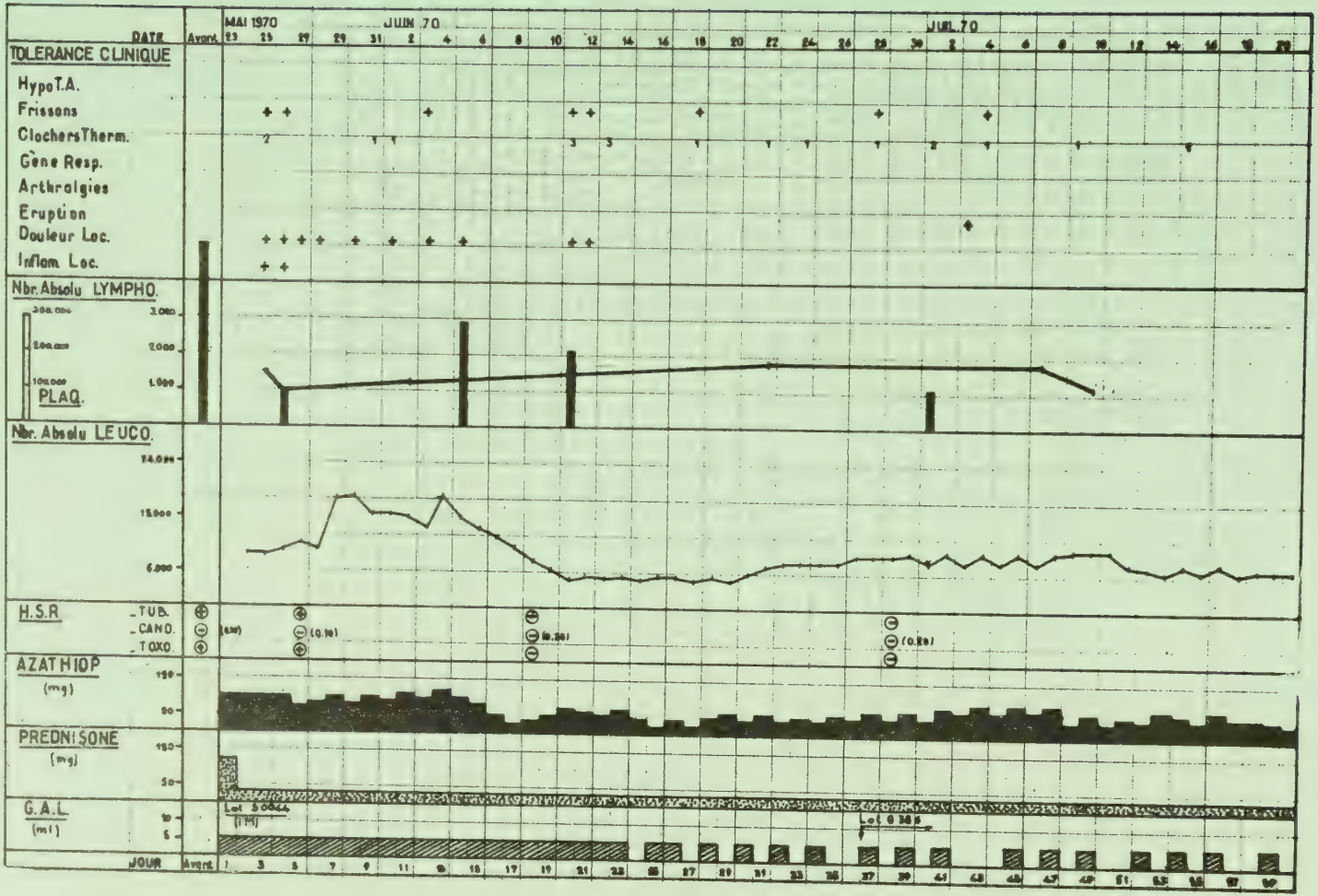
TABLEAU V

OBSERVATION N° 4

MOS...

FIGURE 7

OBSERVATION N° 4



OBSERVATION N° 5 — MIC... Jacqueline
(R 1033) Femme de 34 ans.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Cette malade est admise dans le service en mars 1969 pour hypertension artérielle évolutive et insuffisance rénale. L'hypertension artérielle était connue depuis un an.

La première hémodialyse est effectuée en avril 1969 mais l'hypertension ne peut être corrigée par cette seule méthode et reste préoccupante.

Pour ces raisons, une binéphrectomie est pratiquée en juin 1969.

— L'équilibre tensionnel est ainsi obtenu mais la malade demeure indisciplinée et dès sa sortie de l'hôpital de nombreux accidents dus à la surcharge hydrosodée émaillent l'évolution.

— De plus, un an après l'intervention, apparaissent des signes d'hyperparathyroïdie secondaire et de carence de dialyse. On note en particulier des tuméfactions pseudo-goutteuses des mains et du sternum, très volumineuses. Le prurit associé est parfois féroce et malgré la répétition des hémodialyses le tableau se dégrade ; une polynévrite débute aux membres inférieurs, l'amaigrissement est important, la situation paraît désespérée.

La transplantation, attendue depuis 18 mois, devient urgente en raison de l'état de la malade.

2 .— **LA TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle est réalisée à partir d'un rein de donneur en état de coma dépassé et qui présente 2 incompatibilités leucocytaires et 2 potentielles par rapport au groupe tissulaire de la malade.

a) **L'intervention.**

Elle est effectuée le 12 septembre 1970 (le temps d'ischémie a été de 50 minutes).

Aucune préparation n'a été possible avant la transplantation, les drogues immunosuppressives ont été administrées pendant l'intervention avant l'anastomose des vaisseaux :

— Méthylprednisolone : 120 mg le premier jour
30 mg les jours suivants :
— Azathioprine : 2 mg/kg
— G.A.T. (lot S 0044) : 5 ml par jour.

b) **Suites au cours du premier mois.**

La reprise de la diurèse est immédiate ; après une phase polyurique de 3 jours, elle se stabilise autour de 2 litres.

La clearance de la créatinine augmente progressivement et atteint 56 ml/mn au 30^{ième} jour. Les signes d'hyperparathyroïdie régressent, le prurit disparaît ainsi que les tophi pseudogoutteux.

c) **Suites éloignées.**

Au 42^{ième} jour, devant une baisse des fonctions rénales, on craint un rejet et on augmente la corticothérapie à 2 mg/kg de Prednisone.

La ponction biopsie rénale ne montre pas de signes en faveur d'un

rejet mais on poursuit la corticothérapie à la même posologie. La clearance de la créatinine ne s'améliorera qu'après 10 jours de traitement ; elle est, au 60me jour, à 75 ml/mn.

La corticothérapie est diminuée progressivement, en un mois, jusqu'à 1/2 mg/kg, et la malade sort de l'hôpital au début du 3me mois.

L'évolution est compliquée, le 16 novembre, d'une ostéomyélite du tibia gauche, qui guérira cependant après antibiothérapie, curage chirurgical et immobilisation plâtrée pendant 1 mois.

La malade reprend ensuite une activité normale, la fonction rénale est correcte (clearance créatinine = 70 ml/mn), la protéinurie est nulle.

Mais au 11me mois, on assiste à une nouvelle crise de rejet :

— une nouvelle P.B.R. est pratiquée, qui montre des lésions mineures sans infiltrats cellulaires ni de signes évidents de rejet tardif ; la corticothérapie est de nouveau utilisée à une posologie élevée. La malade est actuellement hospitalisée, mais malgré le traitement associant de nouveau des G.A.L. aux corticoïdes et de l'Héparine, l'évolution est défavorable. On prévoit aujourd'hui, au 14me mois, une reprise des hémodialyses.

3. — LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.

a) **Administration.**

Elle a été faite par voie intraveineuse.

* La perfusion est réalisée par ponction d'une veine du pli du coude et ascension d'un cathéter jusque dans la veine sous-clavière. Le rythme des injections et les posologies apparaissent sur la figure 8.

Pendant le 3me mois, 3 injections I.M./semaine d'une ampoule de 5 ml sont pratiquées, mais en utilisant une G.A.L. différente. Puis les injections sont espacées pour être arrêtées à partir du 5me mois.

b) **La dose.**

La dose de G.A.T. étudiée (lot S 0044) a donc été :

— pendant le 1er mois : 5 ml/jour

— pendant le 2me mois : 5 ml tous les 2 jours.

La G.A.L. utilisée ensuite est déjà commercialisée (Merieux).

c) **La tolérance.**

— *locale :* la veine perfusée en suivant le protocole décrit ne semble pas souffrir plus que pour d'autres perfusions. Une perfusion continue est maintenue pendant les trois premières semaines (Figure 8).

Le 55me jour, après la 3me injection I.M., une douleur locale est notée.

— *générale :* chez cette malade la tolérance est parfaite tout au long de l'évolution.

4. — LES CONTROLES BIOLOGIQUES.

a) **Le sang périphérique.**

* *La série rouge* augmente très progressivement comme dans d'autres transplantations rénales, l'anémie se corrige :

— 2 000 000 le 15 septembre 1970

— 2 500 000 le 15 novembre 1970

— 3 500 000 le 15 janvier 1971

* *Une importante leucocytose* à polynucléaires est notée pendant les 20 premiers jours (Figure 8).

— Le nombre de leucocytes est en effet souvent supérieur à 15 000 avec un taux de polynucléaires de 90 % en moyenne.

— *Par contre le nombre absolu des lymphocytes* est maintenu légèrement inférieur au chiffre initial pendant la même période ; il ne s'abaissera qu'ensuite, devenant inférieur à 1 000 entre le 20^{me} et le 30^{me} jour.

— Lorsqu'on espace les injections, le nombre absolu de lymphocytes s'élève jusqu'à 3 000.

— La Figure 9 indique les variations du nombre de lymphocytes dans la journée.

b) **Autres modifications biologiques.**

* *Les Protéines plasmatiques.*

— La protidémie s'élève modérément la première semaine, lors de la période polyurique puis reste autour de 60 g par litre.

— L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse du sérum seront étudiées en même temps les 3^{me}, 10^{me}, 13^{me} et 30^{me} jours après la transplantation ; par comparaison avec un examen pratiqué 2 mois auparavant, les modifications constatées sont minimes :

— le 10^{me} jour : accentuation nette de l'arc des IgG.

— le 13^{me} jour : accentuation modérée de l'arc des IgG.

* *Les anticorps antiprotéines de cheval* ont été recherchés à plusieurs reprises, sans succès, par la méthode du « Ring Test » (Tableau VI).

* *Les Hémagglutinines anti A et anti B* ont été suivies aux mêmes dates, on constate une élévation progressive des anti B jusqu'à un taux de 1/256^{e} au 31^{me} jour.

* *Le bilan d'hémolyse* a été répété au 3^{me} jour et au 30^{me} jour ; on ne note aucune modification des différents paramètres étudiés :

— bilirubinémie libre

— résistance globulaire

— test de Coombs.

* *La crase sanguine* a été suivie de façon hebdomadaire.

Aucune anomalie n'a été observée en dehors de l'hypercoagulabilité habituelle post-opératoire (T.E.G. du 14-9-1970), d'une thrombopénie transitoire à 80 000 le 22-10-70, associée à un allongement du temps de thrombine (témoin, 27 secondes - malade, 40 secondes) et du temps de reptilase (témoin, 30 secondes - malade, 37 secondes) avec cependant fibrinémie normale à 4,84 g/l et cofracteurs plasmatiques non modifiés.

Il faut noter que ces modifications ont été constatées à une période de rejet, les examens sont redevenus normaux après 3 jours de corticothérapie à forte dose.

* *La moelle osseuse* a été contrôlée à 2 reprises : avant la transplantation et 15 jours après ; il n'existe pas de modifications majeures, on note dans les deux cas une moelle active avec hyperplasie de la série rouge qui, au 15^{me} jour, s'accompagne d'une mégaloblastose.

Le taux des éosinophiles est de 1% avant transplantation, de 5 % au 15^{me} jour.

* *Les tests hépatiques* ne seront pas modifiés, le résultat du dosage de transaminases est rapporté sur le tableau VI.

c) **Les modifications néphrologiques.**

— DANS LES URINES.

* *La protéinurie* a d'abord été importante les trois premiers jours (2,25 g/l) puis discrète (0,20 à 0,30 g/l), elle devient nulle après le 2^{me} mois.

* L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse des urines répétées 3 fois pendant le 1er mois, montrent son origine mixte tubulaire et glomérulaire associant albumine, α^1 glycoprotéine, α^2 globuline, β siderophiline et des traces d'IgG.

* *Les comptes d'Addis-Hamburger* sont demeurés normaux.

* *L'absence de germes* dans les urines a été vérifiée par des urocultures répétées.

— L'HISTOLOGIE DU TRANSPLANT : 2 ponctions biopsies rénales ont été pratiquées à l'occasion de 2 crises de rejet.

* *P.B.R. du 23-10-70 :*

Microscopie optique (70.253) : « Une dizaine de glomérules figurent sur la préparation, ils sont peu modifiés, on note quelques épaississements segmentaires de la charpente floculaire.

« Les tubules, par contre, sont profondément altérés, atteints d'une vacuolisation intense et diffuse s'étendant sur tous les segments avec de fréquentes images de desquamation cellulaire.

« Aspect de néphrose dite osmotique. L'interstitium et les vaisseaux sont intacts.

« Lésion essentiellement tubulaire de caractère réversible ».

Microscopie électronique (B 1.378) : « Existence de signes de souffrance cellulaire au niveau des tubes proximaux avec vacuoles claires et nombreux lysosomes. Certaines mitochondries sont altérées avec ballonisation franche et destruction des crêtes. Les glomérules sont peu modifiés ; on note quelques dépôts denses au sein de la membrane basale et sur son versant endothélial. On observe aussi quelques amas de fibrine et des débris cellulaires dans l'espace urinaire. Les vaisseaux sont normaux.

Immunofluorescence (les résultats négatifs sont sous réserve) :

— Anti Gamaglobuline cheval = quelques flaques fluorescentes dans la paroi des artérioles. Un glomérule donc peu interprétable.
— Anti IgG = 0
— Anti IgA = 0
— Anti IgM = ininterprétable
— Anti C' = 0
— Antifibrinogène = 0

* *P.B.R. du 10-8-71* : pratiquée à l'occasion du récent rejet :

Microscopie optique : « 5 glomérules sont visibles sur le fragment examiné ; ils présentent des modifications minimes avec dépôts fibrinoïdes intraglomérulaires endomembraneux, sous endothéliaux. Discrète fibrose interstitielle, pas d'infiltrats cellulaires. Pas de signes évidents de rejet ».

Microscopie électronique : « L'examen des coupes ultra fines met en évidence des modifications glomérulaires marquées associant hypertrophie du mésangium et des cellules endothéliales avec dépôts granuleux intermembranoendothéliaux. Par endroits, ces dépôts sont plus

denses et linéaires. Fusion partielle des pédicelles. Quelques cellules mononuclées sont observées dans l'interstitium autour des glomérules.

« Glomérulite de rejet ».

Immunofluorescence : Fragment altéré ininterprétable.

5. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Des tests cutanés à la Tuberculine, Candidine et Toxoplasmine avaient été pratiqués le 16 mai 1970. Les résultats sont rapportés dans la figure 8.

On constate que la négativation de l'intradermoréaction à la Tuberculine a été obtenue dès le 3^{me} jour et s'est maintenue ensuite.

EN CONCLUSION.

Chez une femme de 34 ans, anéphrique depuis 18 mois, une transplantation rénale est pratiquée à partir d'un rein de coma dépassé, malgré un groupage tissulaire défavorable, en raison du degré d'urgence.

La transplantation s'effectue dans de bonnes conditions et la malade s'améliore rapidement.

— 2 crises de rejet sont observées : au 42^{me} jour d'abord, au 11^{me} mois ensuite, contrôlées par la corticothérapie ;

— une ostéomyélite aiguë par ailleurs nécessite au 3^{me} mois un curage chirurgical et une immobilisation plâtrée.

La globuline antilymphocytaire étudiée a parfaitement été tolérée lors de son administration par voie I.V. d'abord, par voie I.M. ensuite (45 ampoules de 5 ml sont ainsi utilisées).

Transplantation rénale le 12-9-70 ↓						
	Avant G.A.T. 2-6-70	14-9-70	21-9-70	29-9-70	13-10-70	13-11-70
Anticorps antiprotéines de cheval (Précipitines)	0	0	0	0	0	
Hémagglutinines anti A anti B	 1/32 1/64	 1/64 1/32	 1/8 1/16	 1/8 1/128	 1/32 1/256	
Transaminases SGOT SGPT	 5 20	 40 25	 	 10 4	 9 10	
Fibrinogène plasmatique	5 g/l	6 g/l	4 g/l	3 g/l	3,60 g/l	3,60 g/l

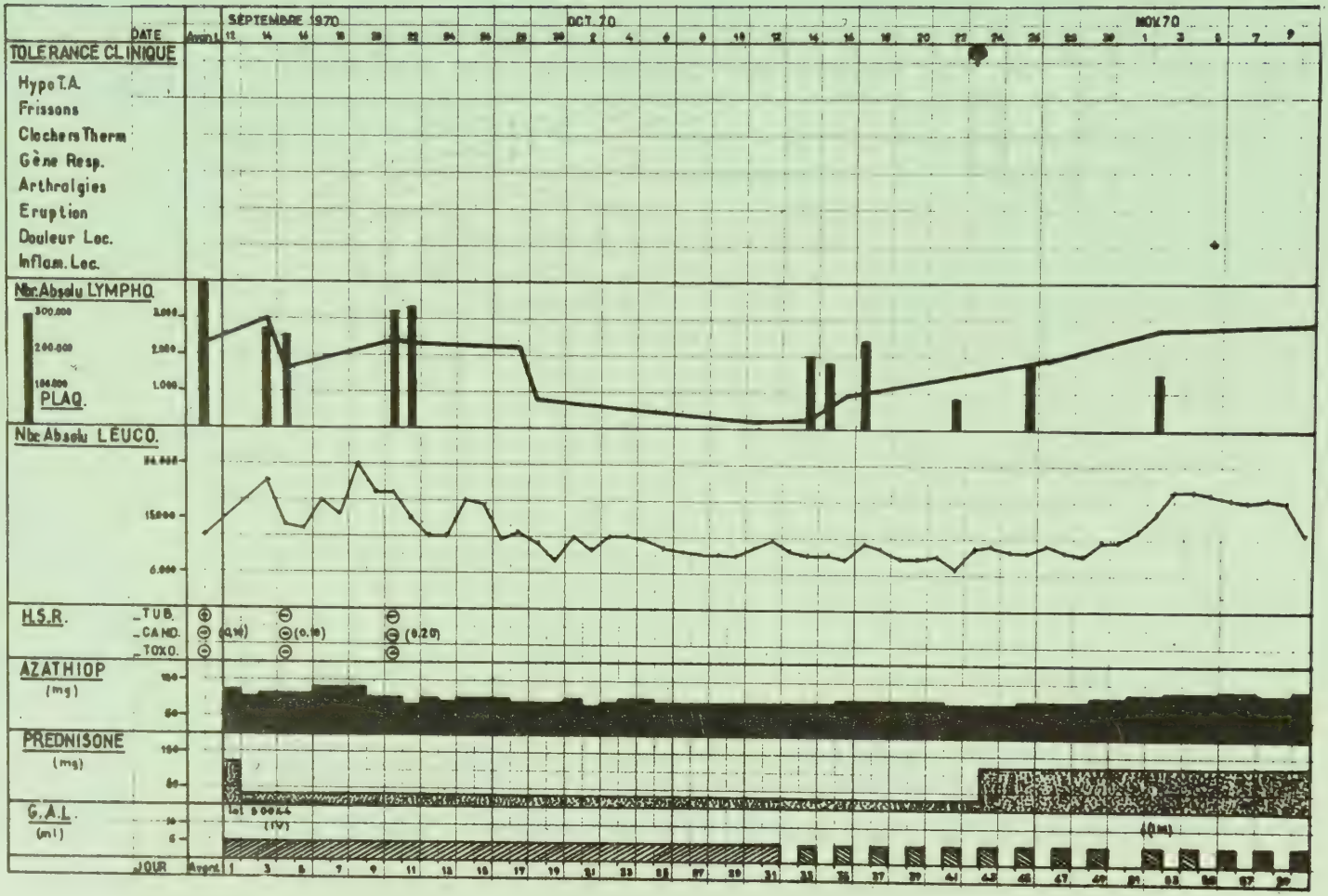
TABLEAU VI

OBSERVATION N° 5

FIGURE 8

MIC...

OBSERVATION N° 5



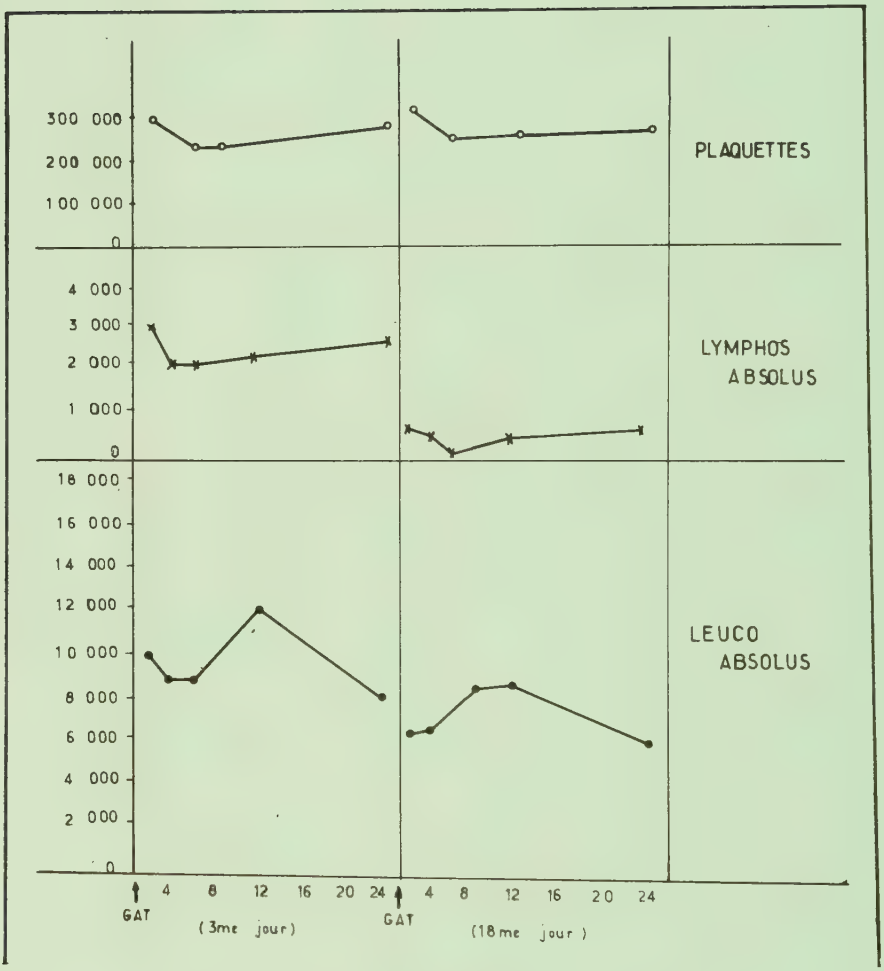


FIGURE 9

OBSERVATION N° 5

b) **Les autres modifications biologiques.**

Elles sont résumées dans le tableau VII.

— *Les protéines plasmatiques :*

La protidémie reste basse.

Les électrophorèses et immunoélectrophorèses montrent une élévation discrète du taux des gamma-globulines qui passent de 14 à 23 %.

— *Les anticorps antiprotéines de cheval* ne sont pas retrouvés dans le plasma jusqu'au 30^{me} jour.

— *Le taux des hémagglutinines* est peu modifié.

— *Les tests d'hémolyse* demeurent normaux.

— *La crase sanguine* est suivie de près du fait du traitement anticoagulant et des accidents hémorragiques répétés.

La fibrinémie diminue de façon importante jusqu'à 0,80 g/litre les premiers jours, ainsi que le nombre de plaquettes et les différents cofacteurs du complexe prothrombinique. La crase sanguine ne s'est corrigée qu'après l'hémostase chirurgicale.

— *La moelle osseuse* est étudiée à deux reprises :

1) *Myélogramme du 16-9-70* (pendant la transplantation) : montre une moelle riche avec présence de nombreux mégacaryocytes. Les pourcentages cellulaires sont :

— lignée érythroblastique 21,5 %
— lignée granuleuse 70 %
— lignée lymphocytes 6 %
— plasmocytes 2,5 %

2) *Myélogramme du 13-10-70 :* la richesse cellulaire est normale ainsi que le nombre de mégacaryocytes. On note un discret trouble de la maturation de la série granuleuse avec aspect toxique et nombreuses cellules réticulaires macrophages.

Les pourcentages cellulaires sont :

— lignée érythroblastique 13,5 %
— lignée granuleuse 74,5 %
— lymphocytes 5 %
— plasmocytes 4,5 %

— *Les tests hépatiques* ne sont pas modifiés en dehors d'une élévation des transaminases SGOT au 6^{me} jour.

5. — **MODIFICATIONS NEPHROLOGIQUES.**

a) **Les urines.**

Une protéinurie égale à 1 g/l existe pendant le premier mois.

Les électrophorèses et immunoélectrophorèses montrent qu'il s'agit d'une protéinurie tubulaire.

Les urocultures sont négatives au début. Mais elles révèlent, après le 30^{me} jour, la présence de Proteus puis de bacilles de Friedlander.

b) **L'histologie du transplant** n'a pas été étudiée.

6. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Avant la transplantation, les I.D.R. à la Candidine et à la Toxoplasmine sont positives. Leur négativation est constatée dès le 6^{me} jour. Elle se maintiendra pendant les deux premiers mois même pour des zones d'antigène plus fortes et malgré l'arrêt de la G.A.L. au 23^{me} jour.

EN RESUMÉ.

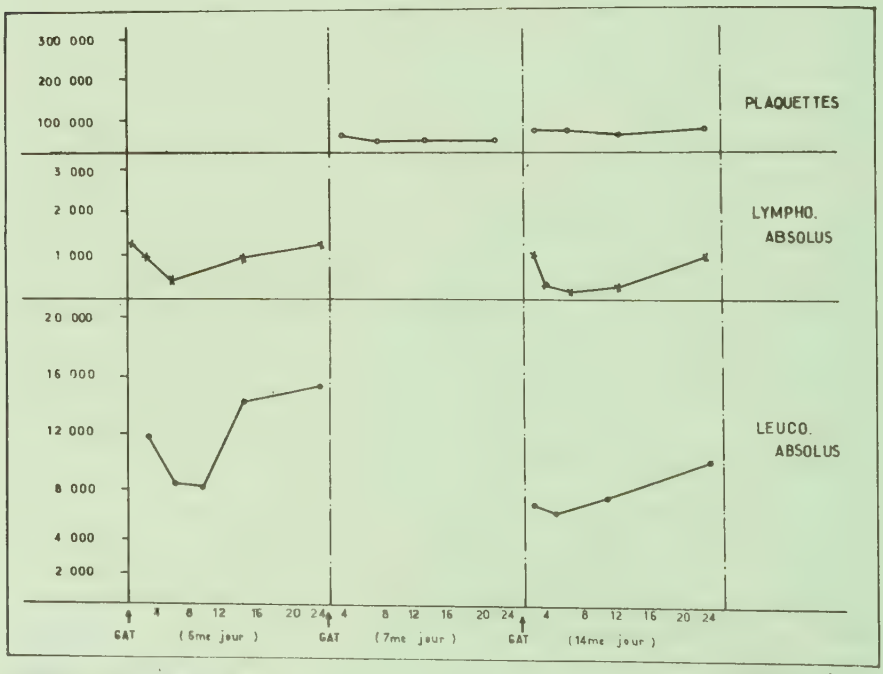
Malade de 27 ans, subissant une deuxième transplantation rénale le 7 décembre 1970, de réalisation difficile du fait d'une thrombose préexistante de la veine cave inférieure. L'évolution se complique de nombreuses hémorragies digestives secondaires à des ulcus duodénaux et d'un syndrome infectieux sévère qui disparaît à la fin du 2me mois.

La fonction du transplant est correcte, mais au 7me mois une perforation digestive entraîne le décès.

La G.A.T. a été administrée pendant les 23 premiers jours.

	Avant 17-5-70	8e jour 23-9-70	13e jour 18-9-70	24e jour 9-10-70	30e jour 15-10-70	48e jour 2-11-70
Anticorps antiprotéines de cheval (gélose)	—	—	—		+	
(Précipitines)	0	0	0			
Hémagglutinines anti A anti B	0	0 + (S.pur)	0 1/6			0 1/8
Transaminases SGOT SGPT	10 30	100 43		18 22	41 9	

TABLEAU VII



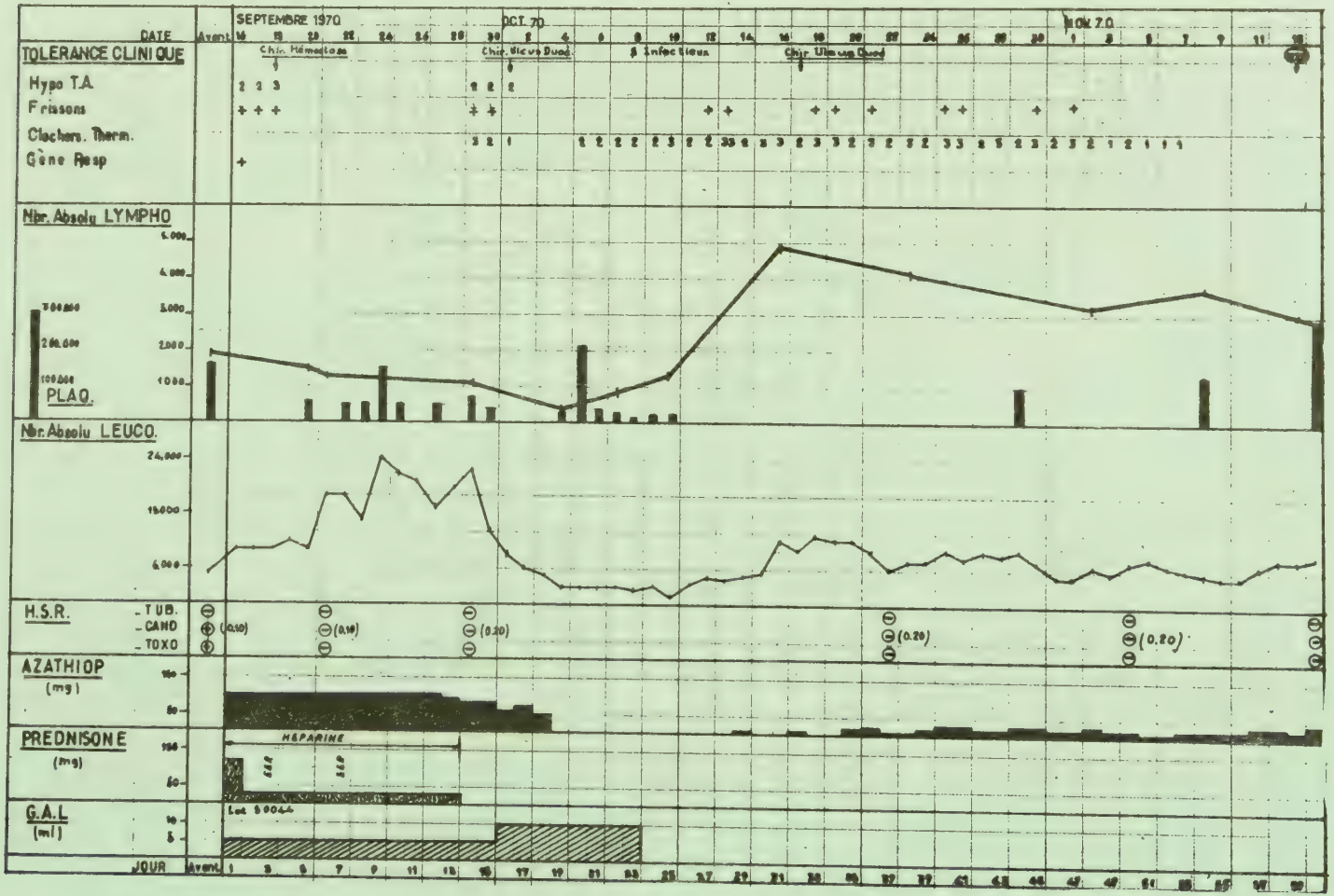
OBSERVATION N° 6

FIGURE 11

FIGURE 10

FAR . . . .

OBSERVATION N° 6



OBSERVATION N° 7 — BRO... Martine
(R. 1978) Enfant de 14 ans.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Après une glomérulo-néphrite survenue en 1964, apparaît un syndrome néphrotique qui évolue par poussées.

Les fonctions rénales se dégradent progressivement. En avril 1970 l'enfant est hospitalisée dans le service, dans un état grave : on note une hypertension artérielle avec fond d'œil au stade 4 ; une insuffisance cardiaque globale, et une hyperhydratation qui nécessitent d'emblée le recours à l'hémodialyse. La persistance de l'hypertension artérielle nous conduit à faire pratiquer une binéphrectomie en août 1970. La malade est ensuite parfaitement équilibrée par l'hémodialyse.

2. — **LA TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle a lieu le 17 septembre 1970 à partir d'un rein de donneur en état de coma dépassé.

Une incompatibilité vraie et une potentielle existent entre le donneur et le receveur.

a) **L'intervention.**

S'effectue sans incident. Avant la suture des vaisseaux, on injecte par voie intraveineuse :

— 4 ml de G.A.T. (lot S 0044),
— 60 mg de méthylprednisolone
— 2 mg/kg d'azathioprine.

b) **Suites au cours du premier mois.**

La diurèse reprend immédiatement. Les fonctions rénales sont d'emblée satisfaisantes. Une fistule urinaire persiste jusqu'au 45^{me} jour.

c) **Suites lointaines.**

Au 34^{me} jour, on note des signes de rejet ; on augmente les doses de corticoïdes.

Une P.B.R. pratiquée 2 jours plus tard ne montre pas d'éléments en faveur d'un rejet ; la fonction du transplant s'améliore très vite. La corticothérapie est poursuivie.

La clearance de la créatinie est de nouveau à 60 ml/mn.

La malade quitte le service en décembre 1970 pour retourner dans sa famile.

Le 13-2-1971, une nouvelle crise de transplant se manifeste. Il s'agit d'un rejet aigu tardif, il est traité par la corticothérapie. La fonction rénale demeure médiocre, la créatinémie est à 12 mg, mais la clearance glomérulaire reste basse à 30 ml/mn. Un an après la transplantation, aucun changement n'est noté par rapport au mois de mars 1971.

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Administration et posologie :**

La voie I.V. est utilisée d'abord : 4 ml de G.A.L. sont administrés tous les jours pendant le premier mois, puis tous les deux jours pendant le 2^{me} mois, par voie I.M. Les injections sont ensuite espacées jusqu'à

la fin du 3^{me} mois (figure 12).

b) **Tolérance.**

— *locale :*

* pour la voie intraveineuse, une dénudation jugulaire permet des perfusions répétées pendant 15 jours. Les veines de l'avant-bras sont utilisées ensuite sans inconvénient.

* lors du passage à la voie I.M., aucune réaction locale n'est constatée.

— *générale :*

La tolérance est dans l'ensemble bonne, comme l'indique la figure 12.

Les réactions fébriles sont rares.

4. — **LES CONTROLES BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— *La série rouge :* l'anémie se corrige en 2 mois.

— *une leucocytose* à polynucléaires est constatée pendant les dix premiers jours.

— le nombre absolu de lymphocytes varie peu. Il est cependant inférieur au chiffre initial pendant le premier mois.

— les variations au cours du nycthémère sont rapportées dans la figure 13.

b) **Les autres modifications biologiques.**

— Les protéines plasmatiques : la protidémie augmente parallèlement à la correction de l'anémie. Les électrophorèses et immunoélectrophorèses sériques ne montrent pas de modifications. Ces examens sont pratiqués avant la transplantation, et après les 13^{me} jour et 68^{me} jour. L'accentuation de l'arc des IgG n'est pas significative.

— *Les anticorps antiprotéines de cheval* sont absents du sérum (tableau VIII).

— *Le taux des hémagglutinines* ne varie pas.

— *Les bilans d'hémolyse* pratiqués chaque semaine pendant un mois ne sont pas modifiés.

— *La crase sanguine* demeure normale.

En effet :

* *la fibrinémie,* contrôlée toute les semaines, reste stable entre 2 et 3 g/l ;

* *les thromboélastogrammes* ne sont pas modifiés ;

* *le nombre de plaquettes* varie peu, il n'est jamais inférieur à 150 000 ;

— *La moelle osseuse* a été examinée avant et après la transplantation :

* Le myélogramme du 17-9-1970 (avant transplantation) montre une moelle active avec aspect hypochrome. Les pourcentages cellulaires sont :

— lignée érythroblastique	16,5 %
— lignée granuleuse	76,5 %
— petits lymphocytes	6 %
— plasmocytes	1 %

* Le myélogramme du 28-9-1970 (12me jour) montre une discrète hyperplasie de la série rouge ;

Les pourcentages cellulaires sont :

— lignée érythroblastique 31 %
— lignée granuleuse 60 %
— petits lymphocytes 7 %
— plasmocytes 2 %

Dans les deux cas, les mégacaryocytes sont normalement présents.

— *Les tests hépatiques* ne sont pas modifiés (tableau VIII).

5. — **LES MODIFICATIONS NEPHROLOGIQUES.**

a) **Les urines :**

Une protéinurie inférieure à 1 g/24 h existe jusqu'au 8me jour. Elle réapparaît au 30me jour lors des manifestations de rejet. Cette protéinurie est de type tubulaire. Après le 2me mois, on constate une protéinurie glomérulaire moyennement sélective.

Les urocultures sont négatives.

b) **L'histologie du transplant** est étudiée au cours de la transplantation, et ensuite le 35me jour et le 155me jour.

— *P.B.R. du 17-9-1970* (pendant l'intervention) (72.890) : 15 glomérules figurent sur la préparation ; en dehors de quelques dépôts endomembraneux, très inconstants qui paraissent de nature fibrineuse, ces glomérules sont normaux. Au niveau des tubules proximaux, on note des vacuolisations épithéliales et quelques zones de desquamation cellulaire, altération de nature réversible. L'interstitium et les vaisseaux sont normaux.

— *P.B.R. du 21-10-1970 :*

* *Microscopie optique :* le fragment comporte 8 glomérules au niveau desquels on note une oblitération assez fréquente quoique segmentaire des anses capillaires avec présence de nombreux polynucléaires. Les tubules montrent des altérations variables : tantôt ils sont normaux, tantôt au contraire, atteints de lésion dégénérative de l'épithélium avec nécrose cellulaire. Il n'y a pas sur le fragment examiné de lésion interstitielle ni vasculaire.

En conclusion : exudation au niveau du floculus ; lésions tubulaires irrégulières ; pas de signe objectif de rejet.

* *Microscopie électronique* (B. 1.379) : les glomérules présentent une hypertrophie des cellules épithéliales, et des irrégularités au niveau de la lamina densa de la membrane basale. Les tubes sont normaux ainsi que les vaisseaux. Présence de débris cellulaires et de polynucléaires dans certaines anses du floculus.

Immunofluorescence (résultats négatifs avec réserves) :

— Antigammaglobuline de cheval = 0
— Anti IgG = 0
— Anti IgA = 0
— Anti IgM = plaques fluorescentes nombreuses dans tout le mesangium sur les 5 glomérules visibles
— Anti C' = Fluorescence marquée au niveau du mesangium sur les 5 glomérules
— Antifibrine = Fluorescence franche dans le mesangium et

discrète le long de certaines anses capillaires, non linéaires.

— *P.B.R. du 16-11-71* (71 - 50) :

* *Microscopie optique* : il n'y a pas de glomérules sur la préparation. Les tubules sont dans l'ensemble normaux, sauf quelques-uns d'entre eux qui sont partiellement détruits par de petits infiltrats de nature lymphocytaire ou lymphoplasmocytaires. Les interstices sont modérément distendus par un œdème pratiquement diffus.

En conclusion : image de crise du transplant de type précoce.

* *Microscopie électronique* : fixation défectueuse. Interprétation difficile. On note l'existence de plasmocytes et de lymphocytes dans l'interstitium.

6. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Les I.D.R. à la Candidine, positives avant la transplantation, sont négativées dès le 3 jour. Cette négativation persiste pendant les mois suivants comme l'indique la répétition des tests cutanés avec des doses doubles d'antigène.

L'I.D.R. à la Candidine n'a pas été étudiée à l'occasion du rejet du 5^{me} mois.

EN RESUMÉ.

Jeune malade de 14 ans bénéficiant, en septembre 1970, d'une transplantation rénale après 5 mois d'hémodialyses périodiques.

Le résultat fonctionnel est bon malgré une première crise de rejet observée au 35^{me} jour.

La G.A.T. est administrée pendant les trois premiers mois. Elle est parfaitement tolérée par voie I.M. et I.V.

Un rejet aigu survenue au 5^{me} mois, partiellement réversible, est responsable de la dégradation des fonctions rénales.

Transplantation le 17-9-70 ↓					
	Avant juin 1970	8me jour 24-9-70	30me jour 16-10-70	60me jour 15-11-70	4me mois
Anticorps antiprotéines de cheval (gélose)	—		—	—	—
Précipitines	0	0	0	0	0
Hémagglutinines anti A anti B	0 1/256		0 1/64	0 1/8	
Protéine C réactive	+		—	—	
Transaminases SGOT SGPT	12 25		50 45		

TABLEAU VIII

OBSERVATION N° 7

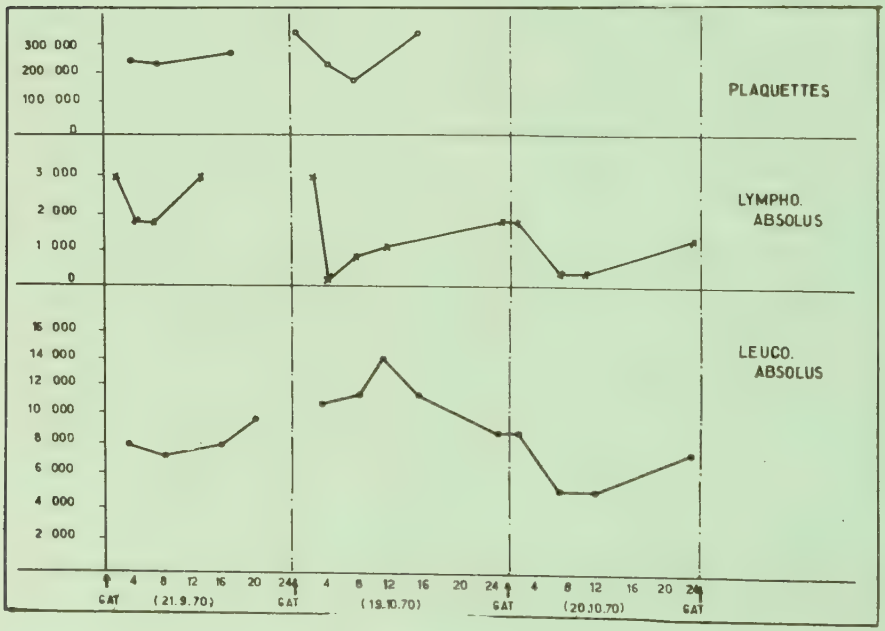


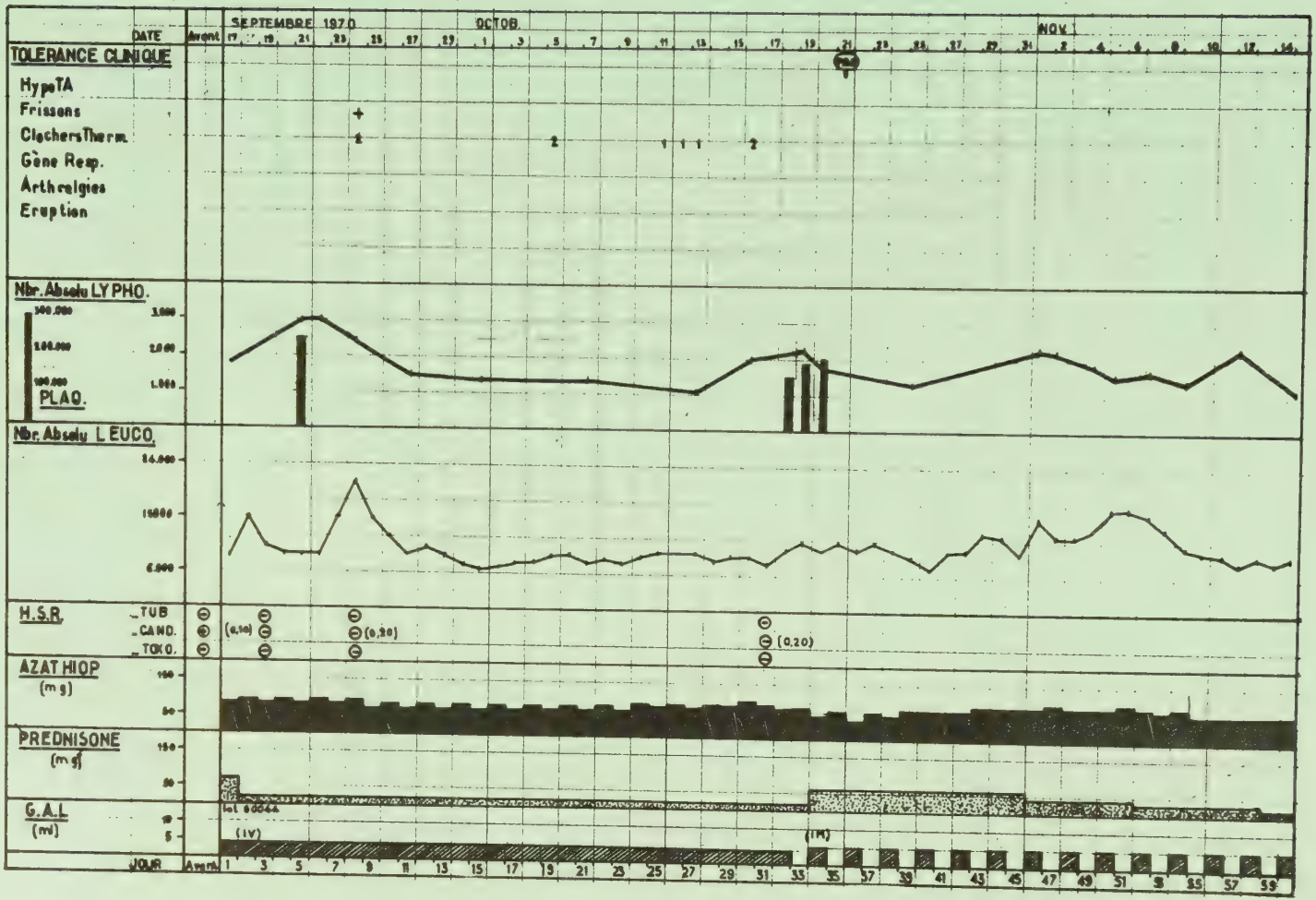
FIGURE 13

OBSERVATION N° 7

FIGURE 12

BRO...

OBSERVATION N° 7



OBSERVATION N° 8 — CHA... Jacques
(R. 1907) Homme de 43 ans.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

En novembre 1968, un traitement par l'hémodialyse périodique est nécessaire chez ce malade présentant une I.R.C. d'origine indéterminée, avec hypertension artérielle.

En janvier 1970, l'hypertension étant mal contrôlée par le rein artificiel, une binéphrectomie est décidée en raison d'une insuffisance cardiaque sévère. Huit jours après l'intervention des signes de péricardite, puis d'adiastolie aiguë font porter le diagnostic de tamponade cardiaque qui conduisent de nouveau le malade chez le chirurgien : une fenêtre péricardocardiaque est pratiquée, le malade se rétablit.

Pendant 6 mois la survie est confortable, mais un syndrome « d'insuffisance de dialyse » associant polynévrite des membres inférieurs, dénutrition, créatinémie élevée, vient compliquer le tableau.

La transplantation devient urgente.

2. — **TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle est possible le 5-11-70 avec un rein de coma dépassé. Les incompatibilités tissulaires sont nombreuses. Le rapport d'histocompatibilité est égal à 0,16. Il existe donc 2 incompatibilités vraies et 2 potentielles sur les antigènes étudiés.

a) **L'intervention.**

Elle est donc effectuée le 5-10-70, aucune préparation n'a été possible. Le malade recevra simplement, avant l'anastomose des vaisseaux, par voie I.V. :

— 120 mg de méthylprednisolone (30 mg les jours suivants)
— 2 mg/kg d'azathioprine
— 5 mg/24 h G.A.T. (lot S 0044).

b) **Suites au cours du premier mois.**

La diurèse reprend immédiatement, les urines sont concentrées. Cependant au 10ème jour, apparaît un ballonnement intestinal avec constipation. La diurèse se tarit au 17ème jour. L'intervention le lendemain met en évidence une fistule uretérale avec « poche » d'urine près de l'anastomose, ainsi que deux concrétions dans l'uretère. L'amélioration est transitoire. La fistule persiste et le 16 décembre une nouvelle intervention oblige à refaire l'anastomose uretérale. La fonction rénale est bonne (clearance de la créatinine 60 ml/mn).

c) **Suites éloignées.**

Au cours du 2ème mois, un syndrome infectieux vient compliquer l'évolution. La radiographie du thorax va mettre en évidence des signes de tuberculose pulmonaire aiguë qui sera confirmée par la présence de BK dans les crachats et le liquide gastrique.

De plus, le 4 janvier, un syndrome digestif hémorragique grave survient. Deux ulcères duodénaux sont mis en évidence. L'intervention s'impose mais le malade meurt le 11 janvier dans un tableau de septicémie aiguë avec méningoencéphalite.

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **L'administration.**

Se fait par voie I.V. tout au long de l'évolution, à raison d'une ampoule de 5 ml pendant 22 jours.

Le traitement est poursuivi avec une globuline déjà commercialisée (figure 14).

b) **La dose** reçue est donc de 22 ampoules en 22 jours.

c) **La tolérance.**

— *locale :* aucune réaction au niveau de la veine perfusée.

— *générale :* tolérance parfaite pendant les trois premières semaines.

Les réactions fébriles constatées plus tard sont en rapport avec le syndrome infectieux.

4. — **LES CONTROLES BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— *La série rouge* n'est pas influencée.

— *une leucocytose* à polynucléaires est notée pendant les quinze premiers jours avec des chiffres supérieurs à 15 000 et un taux de polynucléaires neutrophiles égal à 90 %.

— *la lymphopénie* s'installe progressivement comme l'indique la figure 14 ; elle est importante, entre 500 et 800 lymphocytes/ml.

Le 9 décembre, une leucopénie fait interrompre la prescription d'azathioprine.

Un myélogramme est pratiqué, montrant une moelle encore active.

b) **Les autres modifications biologiques.**

* *Les protéines plasmatiques.*

La protidémie ne se modifie pas.

Les électrophorèses et immunoélectrophorèses sériques pratiquées à 3 reprises ne montrent pas d'anomalies.

* *Les anticorps antiprotéines de cheval* sont absents du sérum.

* *Les hémagglutinines* antiA et antiB sont contrôlées. Leurs variations ne sont pas significatives.

* *Les anticorps lymphocytotoxiques* sont recherchés aux 6^{me}, 15^{me} et 35^{me} jours : les résultats sont négatifs.

* *Le bilan d'hémolyse* pratiqué avant la transplantation et au 32^{me} jour demeure normal.

* *La crase sanguine* a été contrôlée de façon hebdomadaire : la fibrinémie varie peu (tableau II), située entre 3 et 5 g/litre.

Les TEG sont normaux.

On ne note pas de thrombopénie (tableau IX).

* *La moelle osseuse* a été étudiée avant et après la transplantation, c'est-à-dire le 5 novembre et le 13 décembre.

— le premier myélogramme montre une diminution de la lignée rouge (13 %) ;

— le myélogramme suivant montre une lignée rouge très active avec îlots érythroblastiques et aspect franc d'hypochromie (36 %) ;

— une lignée granuleuse arrivant à maturation mais avec accumu-

lation de formes jeunes qui ont un aspect toxique : présence de macrophages hémosidérémiques, mégacaryocytes nombreux.

* *Les tests hépatiques* demeurent normaux. Ces différents résultats sont résumés sur le tableau IX.

c) **Les modification néphrologiques.**

— *Au niveau des urines.*

* la protéinurie est discrète (0,30 g/l) ;

* l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse montrent son origine tubulaire.

* Le compte d'Addis indique au 8ème jour une leucocytose à 55 000. Il se normalise au 15ème jour.

* Les urines sont stériles aux 4ème et 8ème jours ; elles contiennent des Proteus au 15ème jour.

— *L'histologie du transplant* a été étudiée à l'occasion d'une P.B.R. le 11 janvier.

* *en microscopie optique :* coupes semi-fines colorées au bleu de toluidine (70.321) : « Huit glomérules figurent sur la préparation, porteurs de lésions variables avec au minimum empâtement de la charpente floculaire, au maximum scléro-hyalinose totale.

« La capsule de Bowmann est le plus souvent élargie et fibreuse. Les tubules sont profondément remaniés, atrophiques, avec desquamations cellulaires et cylindres hyalins. Une fibrose importante et diffuse englobe de nombreux îlots inflammatoires lymphocytaires parfois périvasculaires. Les vaisseaux sont également atteints avec dépôts hyalins au niveau des artérioles.

« Conclusion : crise du transplant d'assez grande intensité pour laquelle l'hypothèse d'un processus inflammatoire de type ascendant associé à un rejet peut être retenue ».

* *en microscopie électronique* (B. 1.407) : « Des lésions analogues sont retrouvées. Les signes de souffrance cellulaire au niveau des cellules épithéliales et des cellules tubulaires sont très nets avec vacuolisation du protoplasme, ballonisation des mitochondries. Des signes de régénérescence cellulaire active sont notés au niveau des tubules. Par contre, au niveau du glomérule, la membrane basale est peu modifiée, elle est modérément épaissie. Les pédicelles sont bien distinctes, la lumière des vaisseaux paraît réduite par une hyperplasie de l'endothélium ».

* *Immunofluorescence :* absence de tissu rénal.

5. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Elles n'ont pu être étudiées : les I.D.R. à la Tuberculine, Candidine et Toxoplasmine étaient négatives avant la transplantation le 4-6-1970.

EN CONCLUSION.

Chez un homme de 43 ans, binéphrectomisé depuis onze mois, une transplantation rénale est pratiquée malgré les mauvaises conditions physiques en raison de l'échec des méthodes d'épuration extrarénale mises en œuvre depuis deux ans.

La globuline antilymphocitaire (lot S 0044) est administrée par voie I.V. associée à l'azathioprine et à une dose modérée de corticoïdes. De

multiples complications urologiques, infectieuses, digestives amènent le décès au 66me jour.

La fonction rénale a été correcte tout au long de l'évolution.

	le 5-11-70 Transplantation rénale ↓				
	Avant G.A.T. (mai 70)	4me jour (9-11-70)	13-11-70	20-11-70	7-12-70
Anticorps antiprotéines de cheval (Précipitines)	0	0		0	0
Hémagglutinines Anti A Anti B	 1/32 1/128	 1/128 1/128		 1/64 1/128	 1/28 1/64
Fibrinogène plasmatique	3,33 g/l				2,96 g/l
Transaminases SGOT SGPT	 5 10	 18 8	 5 5	 5 15	 5 22

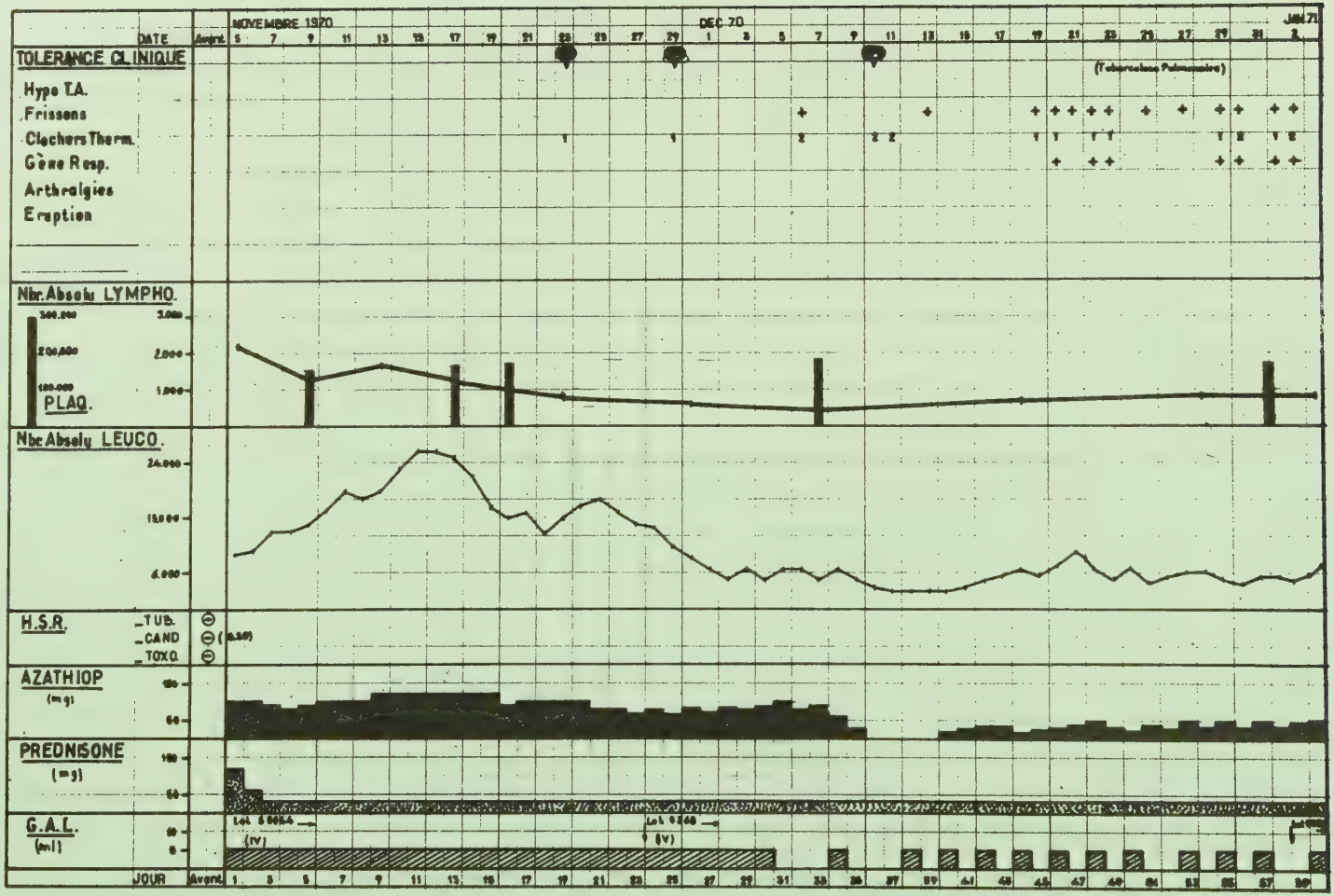
TABLEAU IX

OBSERVATION N° 8

CHA...

FIGURE 14

OBSERVATION N° 8



OBSERVATION N° 9 — PEL... Jacqueline
Femme de 41 ans.

1. — HISTOIRE CLINIQUE.

Il s'agit d'une insuffisance rénale chronique d'origine indéterminée qui, en juillet 1969, nécessite le recours à l'hémodialyse périodique, la clearence de la créatinine étant à 5 ml/mn.

La transplantation rénale est souhaitée par la malade. En août 1969, une dérivation du canal thoracique est pratiquée afin de recueillir des lymphocytes nécessaires à la préparation de S.A.L.

L'évolution est favorable, la malade est entraînée à partir de juin 1970 pour la dialyse à domicile. En l'absence de donneur familial, la transplantation est envisagée à partir d'un rein de coma dépassé.

2. — LA TRANSPLANTATION RENALE.

Le 5 novembre 1970, la transplantation est pratiquée. Le groupage leucocytaire décèle 2 incompatibilités potentielles entre donneur et receveur.

a) **La préparation.**

On administre avant l'anastomose vasculaire, pendant l'anesthésie, les médications suivantes :

— Méthylprednisolone : 120 mg le 1er jour (30 mg les jours suivants)
— Azathioprine : 2 mg/kg tous les jours
— G.A.T. (lot S 0044) : 1 ampoule de 5 ml tous les jours.

b) **L'intervention** se déroule normalement ; elle nécessite deux anastomoses artérielles, en raison de l'existence sur le transplant de 2 artères rénales; l'une d'entre elles est de petit calibre, les vaisseaux de la malade sont athéromateux.

— Le temps d'ischémie est de 64 minutes.

— La néphrectomie droite est pratiquée pendant le même temps opératoire.

c) **Les suites au cours du premier mois** sont complexes. On décide de soumettre la malade à un traitement anticoagulant par l'Héparine dès la 8me heure en raison du risque de thrombose au niveau d'une des anastomoses artérielles et devant une hypercoagulabilité post-opératoire importante (temps de coagulation à 4 minutes).

Les examens de laboratoire mettent en évidence une diminution franche des différents cofacteurs du complexe prothrombinique, un nombre de plaquettes égal à 150 000 et une fibrinémie à 3,28 g/l. Temps de thrombine : 34 secondes (témoin : 26 secondes).

Le traitement anticoagulant sera poursuivi pendant 14 jours sans incidents. La fonction du transplant est correcte dès le 15me jour.

Au 25me jour, des douleurs épigastriques et une anémie importante font pratiquer un transit gastro-duodénal qui met en évidence un ulcus post-bulbaire. Un melœna est noté le lendemain.

On décide alors de traiter chirurgicalement cet ulcère en raison de la corticothérapie associée.

Elle est opérée le 1er décembre (gastroenterostomie + Dragstedt), l'anémie se corrige rapidement, la fonction rénale s'améliore, mais 5 jours après des signes de rejet se manifestent, la corticothérapie est augmentée jusqu'à 2 mg/kg, la ponction biopsie rénale du 11 décembre ne montrera pas de signes histologiques francs de rejet.

d) **Suites lointaines.**

La malade sort du service le 23 décembre 1970, 49 jours après la transplantation ; la fonction rénale est correcte, la clearance de la créatinine est de 70 ml/mn.

Mais un mois après, une nouvelle hospitalisation s'impose en raison d'un diabète décompensé secondaire à la corticothérapie.

L'utilisation de l'insuline permet de l'équilibrer et la malade reprend une activité normale.

Cependant on assiste à une baisse progressive de la fonction rénale depuis avril 1971 ; une nouvelle biopsie pratiquée le 21 mai 1971, met en évidence une fibrose interstitielle qui évoque un rejet chronique.

Un an après la transplantation, la clearance de la créatinine est à 70 ml/mn.

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Mode d'administration et posologie.**

La voie I.V. est utilisée (figure 15).

La posologie est de une ampoule de 5 ml chaque jour pendant les 60 premiers jours.

La globuline étudiée (lot S 0044) est administrée pendant les 22 premiers jours.

b) **Tolérance.**

— *locale* : aucune réaction au niveau des veines perfusées.

— *générale :* elle est parfaite, en dehors d'une ascension thermique discrète constatée le soir de l'injection.

4. — **MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— *La série rouge :* l'anémie constatée à partir du 20ème jour est en rapport avec l'ulcus digestif.

— *Une leucocytose* à polynucléaires apparaît dès les premiers jours et atteint 28 000/ml le 10ème jour. Le taux de polynucléaires est de 90 à 96 %. Progressivement le nombre de leucocytes redevient normal (Figure 15).

— Par contre le nombre absolu de lymphocytes reste normal pendant la même période. Il diminue à partir du 30ème jour.

b) **Les autres modifications biologiques.**

* *Les protéines plasmatiques* varient peu.

Les électrophorèses et immunoélectrophorèses sériques indiquent une légère accentuation du taux des Y-globulines par rapport à celui constaté avant la transplantation. Ces examens ont été répétés à 5 reprises pendant les deux premiers mois.

* *Les anticorps antiprotéines de cheval* n'apparaissent pas dans

le plasma.

* *Le taux des hémagglutines* subit quelques variations non significatives rapportées sur le tableau X.

* *Les bilans d'hémolyse* demeurent normaux.

* *La crase sanguine* est surveillée de près pendant les 14 premiers jours, du fait du traitement anticoagulant associé :

— *La fibrinémie* varie entre 3 et 6 g/l au cours des deux premiers mois ;

— *Le nombre de plaquettes* est initialement bas (150 000). Il va augmenter au cours du premier mois et se maintenir au-dessus de 200 000.

* *La moelle osseuse* montre avant la transplantation une richesse normale, et le myélogramme pratiqué 25 jours après met en évidence la présence de granulations toxiques au niveau des myélocytes et des promyélocytes avec un aspect hypochrome de la série rouge. Les mégacaryocytes sont normalement présents.

* *Les tests hépatiques* ne sont pas modifiés.

* D'autres examens ont été pratiqués et l'ensemble de ces données est résumé dans le Tableau X.

5. — **MODIFICATIONS NEPHROLOGIQUES.**

a) **Les urines.**

— *Une protéinurie* à 0,50 g/litre est constatée au début ; elle disparaîtra ensuite.

Les électrophorèses et immunoélectrophorèses montrent qu'il s'agit d'une protéinurie tubulaire.

— *Le compte d'Addis* révèle pendant le premier mois la présence d'une hématurie microscopique.

— *Les urocultures* sont stériles pendant le premier mois, mais le 3^{me} mois, lors de la décompensation du diabète, les urines contiennent des Proteus.

b) **L'histologie.**

Le transplant a été biopsié à 3 reprises :

1) Lors de la transplantation
2) le 38^{me} jour
3) au cours du 7^{me} mois.

— *1re P.B.R. le 5-11-70.*

Huit glomérules normaux figurent sur sa préparation. Pas de lésion tubulaire interstitielle et vasculaires.

— *2^{me} P.B.R. le 12-12-70.*

* *Microscopie optique :* coupes semi-fines colorées au bleu de Toluidine : « Un seul glomérule est intéressé ; il comporte un léger empâtement. Les tubules ne paraissent pas profondément atteints en dehors de quelques images de dégénérescence épithéliale et segmentaire. Les interstices sont distendus par un œdème discret, infiltré par des éléments de nature lymphocytaire ; il paraît y avoir de petites lésions des vaisseaux terminaux et des capillaires inter-tubulaires avec effraction de la paroi.

« En conclusion : les altérations observées, d'importance relativement minime, ne permettent pas d'affirmer histologiquement l'existence

d'un rejet ; s'il existe, il est à un stade de lésion précoce ».

* *Microscopie électronique :*

— La principale anomalie concerne les membranes basales glomérulaires qui sont épaissies, hétérogènes, et parfois plissées. Un matériel finement granuleux occupe par endroits le versant endothélial.

— On note une hyperplasie des cellules endothéliales qui obstruent la lumière de certaines anses floculaires.

— Fusion des pédicelles plus ou moins étendue suivant les zones.

* *Immunofluorescence* (avec réserves pour les résultats négatifs) :

— Anti gammaglobuline cheval = 0
— Anti IgG = Illisible
— Anti IgA = Pas de glomérules.
— Anti IgM = Quelques dépôts non linéaires sur quelques membranes basales
— Anti C' = même aspect, quelques dépôts
— Antifibrinogène = Sur les 4 glomérules visibles, un seul glomérule comporte des dépôts sous les membranes basales.

— *3ème P.B.R. le 21-5-1971 :*

« Ce fragment ne comporte que des tubules atrophiques dans une sclérose interstitielle diffuse non inflammatoire. Absence de glomérules. L'image peut correspondre à un rejet chronique sans qu'il soit possible de l'affirmer sur la zone biopsiée ».

6. — **REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Elles ont pu être étudiées chez cette malade dont l'I.D.R. à la Candidine, très positive avant la transplantation, est constatée négative dès le 6ème jour.

De nouveaux tests pratiqués le 9-12-70 avec de plus fortes doses d'antigène, montrent la persistance de la négativation (figure 15).

EN RESUMÉ.

Malade de 41 ans présentant une I.R.C., bénéficiant après 16 mois d'hémodialyse périodique, d'une transplantation rénale.

L'évolution est troublée par 2 crises de rejet réversibles et par des complications en rapport avec la corticothérapie :

— hémorragie digestive due à un ulcus duodénal,
— diabète sucré.

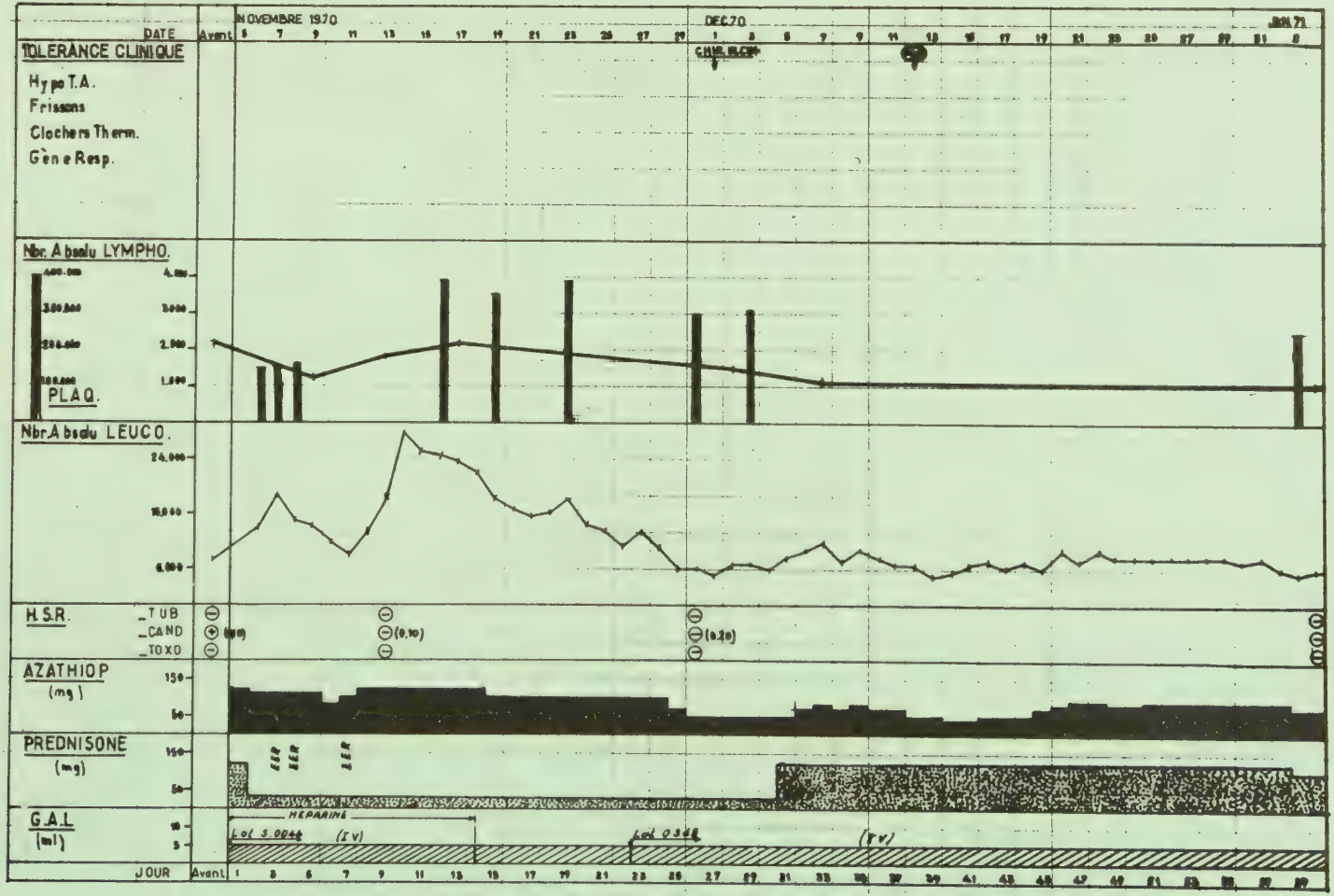
Malgré ce, au 10ème mois, la patiente a repris une vie familiale normale avec une fonction rénale correcte.

La G.A.L. étudiée a été utilisée pendant les 22 premiers jours, la tolérance générale lors de son administration par voie I.V. fut parfaite.

FIGURE 15

PEL...

OBSERVATION N° 9



	Avant G.A.T. Juin 70	3° jour 7-11-70	19-11-70	21-11-70	9-12-70	12-1-71
Anticorps antiprotéines de cheval Précipitines	0			0	0	0
Hémagglutinines anti A anti B	 1/64 1/128			 1/8 1/32	 1/128 1/32	 1/4 1/8
Transaminases SGOT SGPT	 34 40	 18 5	 5 3	 10 10	 5 22	
Protéine réactive	—			—	—	—
Anticorps lymphocytotoxiques			+	+		
Fibrinémie (g/l)		3	4,10	4,20	6	2,8

TABLEAU X

OBSERVATION N° 9

OBSERVATION N° 10 — BIA... Sébastien
Homme de 51 ans.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Ce malade présente une I.R.C. au stade terminal d'étiologie inconnue qui nécessite depuis 6 mois des hémodialyses périodiques. Le malade en bon état général, normotendu, souhaite être transplanté en raison de l'éloignement entre son domicile et le centre d'hémodialyse.

2. — **LA TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle est réalisée le 1er décembre 1970 à partir d'un rein de donneur en état de coma dépassé. Le rapport d'histocompatibilité entre celui-ci et le receveur est égal à 0,66, il existe en effet 2 incompatibilités potentielles.

a) **La préparation.**

Les immunosuppresseurs ne sont prescrits que lorsque l'intervention est décidée ; le malade reçoit par voie I.V. avant l'anastomose vasculaire :

— Méthylprednisolone : 120 mg (30 mg les jours suivants)
— Azathioprine : 2 mg/kg
— G.A.T. (lot S 0044) : 5 ml.

b) **L'intervention.**

Se déroule sans incident. La reprise de la diurèse est immédiate, la clearance de la créatinine est d'emblée égale à 62 ml/mn.

c) **Les suites au cours du premier mois.**

La fonction du transplant demeure correcte pendant la première semaine. Au 10ème jour, la clearance de la créatinine s'effondre, on craint un rejet que l'on traite par la cortisone. Les doses de corticoïdes sont réduites en 8 jours jusqu'à la posologie initiale du fait de l'amélioration rapide des fonctions rénales, mais au 15ème jour apparaît une fistule urinaire. Celle-ci nécessite une réintervention 10 jours après, au cours de laquelle une P.B.R. est pratiquée. La corticothérapie est interrompue pour favoriser la cicatrisation uretérale. Mais devant les signes de rejet histologique, elle sera reprise à partir du 30ème jour suivant le schéma habituel (Figure 16).

d) **Les suites lointaines.**

L'évolution est favorable pendant un mois, la fistule s'est tarie mais les urines sont infectées par du bacille de Friedlander.

Au 68ème jour apparaît un syndrome infectieux, au niveau de la cicatrice on constate une zone fluctuante et inflammatoire dont l'incision ramène du pus et un flot d'urine. En raison de la sévérité du tableau, alors que la fonction rénale est bonne, une deuxième intervention sur la voie excrétrice est décidée le 6-2-71, la fistule urinaire étant de nouveau largement perméable. La réparation n'est pas efficace. Le syndrome infectieux s'aggrave malgré l'arrêt de la corticothérapie, le malade meurt au 120ème jour.

Les examens pratiqués ont révélé un test de lyse au Toxoplasme

positif au 1/6000 alors qu'il était normal 2 mois avant.

De plus 3 hémocultures ont poussé, mettant en évidence un streptocoque anaérobie.

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Mode d'administration et posologie.**

La voie I.V. est utilisée en raison de sa meilleure tolérance.

La posologie et le rythme des injections sont notés sur la figure 16.

b) **La tolérance.**

— *locale :* aucune anomalie n'a été notée.

— *générale :* la tolérance de la globuline étudiée a été parfaite (figure 16). Avec les autres globulines utilisées ensuite, au 28^{me} jour et les jours suivants, on note des réactions fébriles et des arthralgies qui vont cependant disparaître au bout d'une semaine.

4. — **MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— *La série rouge* n'est pas modifiée, l'anémie se corrige seulement au 60^{me} jour et nécessite 2 transfusions de 250 ml.

— *Une leucocytose* modérée est notée au début avec un taux de polynucléaires égal à 80 %.

— Il n'existe pas de lymphopénie importante, le nombre absolu des lymphocytes se situe entre 1 000 et 2 000.

b) **Les autres modifications biologiques.**

— La protidémie demeure entre 50 et 55 g/litre.

— L'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse sériques ne se sont pas modifiées lors des 2 examens pratiqués les 9 et 14 décembre 1970.

— *Les anticorps antiprotéines de cheval* ne sont pas retrouvés dans le sérum.

— *Les hémagglutinines anti A et anti B* ne varient pas.

— *Les tests d'hémolyse* demeurent normaux.

— *La crase sanguine* n'est pas perturbée pendant le premier mois. Les différents cofacteurs du complexe prothrombinique demeurent normaux.

Au cours du 2^{me} mois, on constate cependant une diminution importante de la fibrinémie qui passe de 3 g à 1,86 g (50^{me} jour) puis à 0,86 g le lendemain, alors que les différents cofacteurs et les plaquettes sont normaux. Cette anomalie se corrige spontanément ensuite.

— *La moelle osseuse* est étudiée par 3 myélogrammes successifs :

* *le myélogramme du 1-12-70* (avant transplantation) :

— lignée granuleuse normale, avec 64 % d'éléments
— lignée érythrocytaire 29,5 %
— lymphocytes 5 %
— plasmocytes 5,5 %

* *le myélogramme du 15-11-70* montre un aspect hypochrome de la lignée rouge et les pourcentages cellulaires suivants :

— lignée granuleuse 77,5 %
— lignée érythrocytaire 15 %
— plasmocytes 2 %

— lymphocytes 1,5 %
— mégacaryocytes rares.

* *myélogramme du 5-3-71 :* montre une moelle riche avec un discret trouble de la maturation dans la série granuleuse et la présence de granulations toxiques

Des dystrophies mégaloblastiques sont notées au niveau des différentes lignées, ainsi que des macrophages hémosidérémiques.

Les pourcentages cellulaires sont :
— lignée granuleuse 76 %
— lignée érythrocytaire 18 %
— lymphocytes 2 %
— plasmocytes 2 %
— cellules réticulaires adultes 2 %.

— *Les tests hépatiques* demeurent normaux. Les différentes données sont rassemblées dans le tableau XI.

5. — **MODIFICATIONS NEPHROLOGIQUES.**

a) **Les urines.**

— une protéinurie inférieure à 1 g/l est constatée pendant le premier mois ;

— les électrophorèses et immunoélectrophorèses urinaires sont ininterprétables en raison de la présence de sang ;

— une hématurie microscopique existe en effet pendant cette période ;

— les urocultures décèlent dès le 8ᵐᵉ jour la présence de bacille de Friedlander.

b) **L'histologie.**

Deux biopsies du transplant ont été pratiquées :

— *P.B.R. du 1-12-70* (pendant la transplantation) : « Une quinzaine de glomérules figurent sur la préparation, ils ne présentent aucune lésion.

« Les tubules ne sont pas altérés. L'interstitium et les vaisseaux extraglomérulaires sont également normaux.

« Au total, greffon normal ».

— *P.B.R. du 23-12-70.*

* *Microscopie optique* : « Onze glomérules figurent sur la préparation qui ne présente aucune modification sur les colorations courantes.

« Aucune altération tubulaire.

« On note au niveau de l'interstitium plusieurs îlots dont un volumineux de nature lymphoïde, soit périglomérulaires, soit périvasculaires.

« En conclusion, cette image comporte une forte présomption de rejet précoce de type 1 ».

6. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

Les I.D.R. à la Tuberculine, Candidine et Toxoplasmine n'ont pas été pratiquées avant la transplantation. Au 9ᵐᵉ jour elles sont constatées négatives.

EN RESUMÉ.

Malade de 51 ans en hémodialyse périodique depuis 6 mois, ayant

subi le 1er décembre 1970 une transplantation rénale. Le résultat fonctionnel est bon mais un rejet doit être traité au 30me jour par la prednisolone.

Les complications infectieuses et urologiques sont responsables du décès au 120me jour.

15 ampoules de 5 ml de la globuline étudiée sont utilisées au début de la transplantation (lot S 0044).

La tolérance générale est parfaite, l'activité immunosuppressive est d'appréciation difficile dans cette observation.

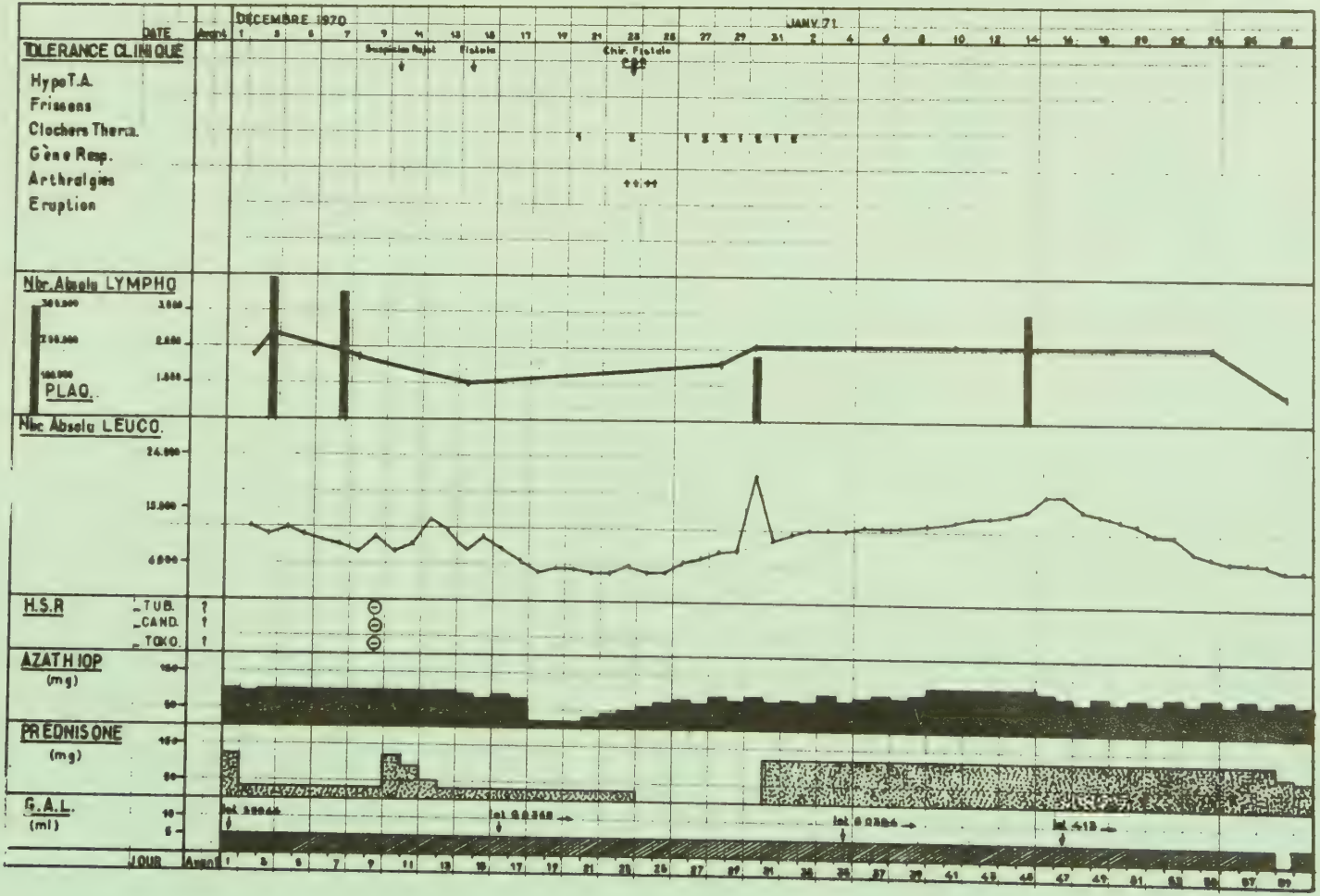
Transplantation le 1-12-1970 ↓					
	3-12-70	8-12-70	14-12-70	30-12-70	30- 1-71
Anticorps antiprotéines de cheval (Précipitines)	0	0	0		
Hémagglutinines anti A anti B	 0 1/64	 0 1/64	 0 1/8		 0 1/32
Anticorps lymphocytotoxiques		0			
Transaminases SGOT SGPT	 45 50	 5 5	 27 8	 14 3	

TABLEAU XI

OBSERVATION N° 10

FIGURE 16

OBSERVATION N° 10



OBSERVATION N° 11 — CON... Ignace
(R. 1912) Enfant de 11 ans.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

En juin 1970, en raison de petits troubles digestifs, un examen médical est pratiqué. On note alors un retard staturo-pondéral associé à une pâleur et à une asthénie.

On ne retrouve pas d'antécédents particuliers, mais la notion d'une thallassémie familiale. Des examens de routine permettent de déceler une azotémie à 1,50 g/l et une clearance de la créatinine à 21 ml/mn.

La cystographie rétrograde élimine une malformation des voies urinaires basses.

Le recours aux hémodialyses périodiques est nécessaire à partir du 10-8-70. On envisage une transplantation rénale en raison des difficultés d'accès aux vaisseaux pour l'hémodialyse et des troubles de la croissance.

2. — **LA TRANSPLANTATION RENALE.**

Elle est pratiquée le 10-6-71 à partir des reins d'un donneur de 2 ans en état de coma dépassé. Le groupage leucocytaire révèle une incompatibilité vraie et une potentielle.

La néphrectomie du rein droit est pratiquée dans le même temps et permet de préciser le type de la néphropathie : il s'agit d'une maladie kystique des pyramides.

a) **L'intervention.**

Elle se déroule sans incidents. Les deux reins du donneur sont transplantés en bloc dans la fosse iliaque droite.

Avant l'anastomose vasculaire, on administre :

— 5 ml de G.A.L. (lot 0072),
— 30 mg de Prednisone (10 mg les jours suivants),
— 50 mg d'Azathioprine.

b) **Les suites au cours du premier mois.**

La reprise de la diurèse est immédiate. La clearance de la créatinine est égale à 50 ml/mn dès le 3ème jour. Au 4ème jour des malaises apparaissent, 8 heures après l'injection des G.A.T. (10 ml sont administrés tous les jours par voie I.V.).

Ces malaises inquiétants associent polypnée, tirage, cyanose des extrémités, accélération du pouls à 140.

L'électrocardiogramme montre un aspect S^1 Q^3 sans évoquer vraiment une embolie pulmonaire.

La radiographie du thorax est normale. Par mesure de prudence on institue un traitement anticoagulant par l'héparine.

Le même malaise se reproduit le lendemain, moins intense. Les injections de G.A.T. sont poursuivies jusqu'à la fin du 3^{me} mois.

c) **Les suites lointaines.**

Le recul actuel est de 6 mois. Une réaction de rejet est apparue au cours du 6ème mois, rapidement réversible sous corticoïdes. La fonction rénale est bonne. En effet, la clearance corrigée de la créatinine est autour de 60 ml/mn avec une créatinémie à 7 ou 8 mg/litre.

Les deux reins transplantés sont fonctionnels comme le montre l'urographie intraveineuse pratiquée.

Il existe par contre, depuis 2 mois environ, une polyglobulie franche (6 à 7 millions de globules rouges).

3. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Administration et posologie.**

La voie I.V. a été choisie.

Les injections sont faites suivant la technique habituelle : tous les jours 10 ml de G.A.T. sont administrés chez cet enfant de 24 kg jusqu'au 13^{me} jour inclus, puis 5 ml chaque jour jusqu'à la fin du premier mois (Figure 17). Les injections sont ensuite espacées, une tous les deux jours pendant le 2^{me} mois, 3 ampoules par semaine pendant le 3^{me} mois.

La globuline étudiée, lot S 0072, est administrée pendant les deux premiers mois, soit un total de 57 ampoules de 5 ml.

b) **Tolérance.**

— *locale :* pendant les trois premières semaines, une veine jugulaire externe est utilisée sans inconvénient.

Les injections suivantes ont été pratiquées après ponction à l'aiguille d'une veine du pli du coude. La même veine est toujours utilisée.

— *générale :* les manifestations respiratoires décrites précédemment et observées au 4^{me} jour doivent être mises sur le compte de la G.A.T. Celles-ci rappellent en effet ce que nous avons observé dans des circonstances analogues chez un autre malade (observation n° 6).

A partir du 9^{me} jour, chaque injection s'est accompagnée d'un clocher thermique à 38° ou 39° et de frissons, ceux-ci survenant vers la 8^{me} heure après le début de l'injection. Nous n'avons pas observé de chute de la T.A.. Dès le 15^{me} jour, la tolérance de la G.A.T. injectée fut excellente.

4. — **LES CONTROLES BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— *La série rouge* s'est rapidement modifiée. Le nombre d'hématies a augmenté :

— 1er jour : 2 000 000
— 30^{me} jour : 3 000 000
— 60^{me} jour : 4 000 000

— *Une leucocytose* modérée à polynucléaires a été observée pendant la première semaine, comme l'indique le tableau I.

Le nombre de leucocytes s'est ensuite maintenu entre 5 et 6 000.

— *Une lymphopénie* franche est notée pendant les dix premiers jours, le nombre absolu de lymphocytes se normalise ensuite.

b) **Les autres modifications biologiques.**

— *Les protéines plasmatiques :* la protidémie s'élève parallèlement à la correction de l'anémie.

— *Les anticorps antiprotéines de cheval* apparaissent dans le plasma.

Les précipitines sont en effet présentes le 5-7-71.

La réaction est positive pour une dilution au 1/4.

— *Les hémagglutinines* présentent à la même date le taux suivant :
— anti A : 1/64
— anti B : 1/32
— Il n'est pas noté de signe en faveur d'une hémolyse.
— *La crase sanguine* étudiée par des thromboélastogrammes, le dosage de la fibrinémie et la numération des plaquettes demeure normale. Elle n'est modifiée pendant 3 semaines que par le traitement anticoagulant associé.
— *La numération des plaquettes* a été pratiquée matin et soir tous les jours pendant le premier mois. On note une thrombopénie inférieure à 150 000 à partir du 11^{me} jour (le nombre initial est égal à 300 000).
Elle disparaît dès que la posologie est réduite (lableau 17).
— *La moelle osseuse* n'a pas été contrôlée après la transplantation.
— *Les tests hépatiques* ne sont pas modifiés.

5. — **LES MODIFICATIONS NEPHROLOGIQUES.**
a) **Les urines.**
La protéinurie est discrète pendant les trois premiers jours et nulle dès le 8^{me} jour.
Les urines sont stériles pendant le premier mois mais le 30^{me} jour l'uroculture décèle la présence de Proteus.

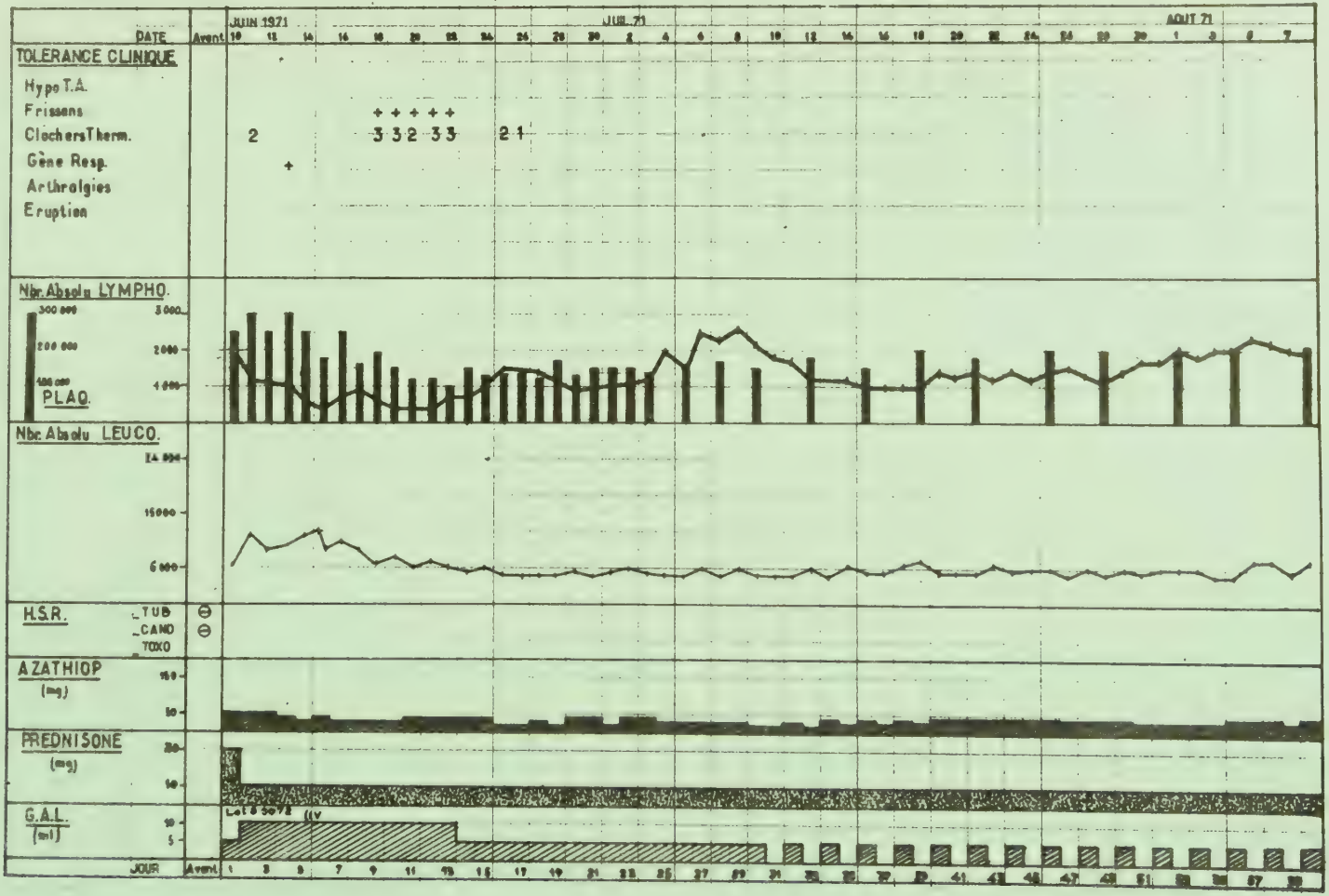
b) **L'histologie du transplant** n'a pas été étudiée.

6. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**
Les intradermoréactions à la Tuberculine et à la Candidine sont négatives avant la transplantation.

EN RESUMÉ.
Jeune malade de 11 ans, présentant une insuffisance rénale chronique secondaire à une maladie kystique des pyramides traitée par l'hémodialyse périodique pendant 10 mois.
Une transplantation rénale est pratiquée le 10-6-71 à partir de deux reins d'un donneur de 2 ans en état de coma dépassé.
Les suites sont favorables, le recul actuel est de 6 mois. Une crise de rejet est notée au 5^{me} mois, reversible. La G.A.T. a été administrée à une posologie élevée pendant les deux premiers mois.
La tolérance générale est dans l'ensemble bonne.

FIGURE 17

OBSERVATION N° 11



Groupe II

OBSERVATION N° 12 — ELL.. Julien
(958) Homme de 58 ans
Myasthénie grave.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Le diagnostic de myasthénie est porté en 1964. Le malade est traité jusqu'en septembre 1967 par l'association Prostigmine + Mytelase.

En décembre 1967, une thymectomie est pratiquée en raison d'une aggravation de la maladie. Celle-ci se stabilise pendant un an. En septembre 1970 le patient devient résistant à la prostigmine et le tableau se dégrade. On note une diplopie avec ptosis des paupières, mastication difficile, gêne à la déglutition et à l'élocution. Le malade est très handicapé. Les efforts musculaires ne peuvent être que de courte durée. On décide un essai thérapeutique par la G.A.T.

2. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

Elle est administrée par voie I.V. à partir du 17-9-70.

Tolérance.

— *locale* : aucune réaction au niveau des veines de l'avant-bras.

— *générale :* la première injection provoque un accès fébrile et des frissons, sans chute tensionnelle ni autre incident grave.

Les injections suivantes sont renouvelées sans difficulté pendant 7 jours.

Le 10^{me} jour, le lot S 0044 étant épuisé, est remplacé par une globuline préparée à partir de lymphocytes du canal thoracique.

La tolérance continue à être bonne en dehors des élévations thermiques constatées 6 à 8 h après l'injection.

L'association d'un anti-histaminique (Polaramine 2 comp.) a permis de diminuer l'importance de la réaction générale et de poursuivre le traitement malgré une réaction urticarienne apparue aux 8^{me} et 9^{me} jours. Mais des signes en faveur d'une immunisation du malade nous font interrompre le traitement (Tableau XII).

3. — **MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— *La série rouge* n'est pas modifiée.

— *Une leucocytose discrète* n'est constatée qu'au 10^{me} jour, atteignant 12 000 blancs avec 70 % de polynucléaires. Le taux de polynucléaires cependant reste élevé pendant toute la durée du traitement. Il passe de 60 % à 80 puis 90 %.

— En effet, le nombre absolu de lymphocytes va au contraire être très inférieur au chiffre de départ pendant la même période (figure 18).

Sous l'effet de la globuline antithymocyte il passera de 3 300 à 1 000 en moyenne. Cette lymphopénie est maximum pendant les premiers jours et surtout, par rapport au début des injections, entre la 6^{me} et la 12^{me} heures où on compte en moyenne 100 à 400 lymphocytes (figure 19).

b) **Autres modifications. biologiques.**

— *Les protéines plasmatiques :*

* La protidémie est : le 1er jour à 72 g/l
le 5me jour à 61 g/l
le 18me jour à 77 g/l

* Les modifications à ces mêmes dates du protidogramme sont négligeables.

— *Les anticorps antiprotéines de cheval* sont absents avant traitement ainsi que le 5me jour, ils apparaissent le 18me jour (Tableau XII).

— *Les hémagglutinines* anti A et anti B voient leur taux s'élever le 18me jour également alors qu'il était inchangé le 5me jour.

— *Le bilan d'hémolyse* pratiqué n'est pas modifié.

— *Les tests hépatiques* montrent une élévation des transaminases SGPT à 110 unités au 5me jour. Elles sont égales à 50 unités le 18me jour.

— *La crase sanguine* est contrôlée. On note sur les thromboélastogrammes répétés une tendance à l'hypocoagulabilité avec allongement des constantes r et k contemporaines d'une période où les plaquettes sont égales à 200 000.

Le nombre de plaquettes en effet varie peu (figures 18 et 19).

c) **Modifications du taux d'anticorps anti-muscle strié humain.**

Cette recherche par des techniques d'immunofluorescence permet un mode d'appréciation semi-quantitatif ; elle a été effectuée à 3 reprises dans le service de M. le Professeur Depieds.

Le taux d'anticorps diminue rapidement dès le 5me jour ; il est pratiquement nul le 18me jour.

Ces différentes variations biologiques sont résumées dans le Tableau XII.

d) **Du point de vue électromyographique,** alors que le 9-9-1970 le malade présentait un syndrome électrique myasthénique important, l'examen du 14 octobre, 4 jours après l'arrêt du traitement, montre un syndrome électrique myasthénique persistant mais nettement amélioré : « la stimulation à 30 cycles/seconde engendre une chute de potentiel de 30 % en 45 secondes au lieu de 50 % en 30 secondes comme lors de l'examen précédent ».

4. — **SURVEILLANCE NEPHROLOGIQUE.**

Les fonctions rénales ne sont pas modifiées.

L'azotémie est normale.

La clearance de la créatinine ne varie pas.

Les urines sont stériles.

Le compte d'Addis-Hamburger répété à 3 reprises ne se modifie pas de façon significative.

Aucune protéinurie n'apparaît.

L'électrophorèse des urines avant et après la globuline anti-thymocytes montre toujours le même aspect de protéinurie physiologique.

5. — **ACTION SUR LES REACTIONS D'H.S.R.**

Les modifications constatées sont intéressantes dans cette observation puisque les I.D.R. à la tuberculine, positives avant le traitement, sont négativées dès le 6me jour après la globuline anti-thymocyte.

Un contrôle au 18me jour montre qu'elles sont encore négatives. Elles

ne redeviennent positives que le 29 octobre, soit 25 jours après l'arrêt du traitement.

EN RESUMÉ.

Homme de 58 ans, présentant une myasthénie grave, thymectomisé en 1958, traité par des G.A.T. avec un bon résultat : apprécié objectivement par des examens cliniques, biologiques et électromyographiques. Cette amélioration persiste pendant 4 mois.

La poursuite du traitement aurait sans doute été gênée par une immunisation du malade envers la globuline hétérologue.

	Avant G.A.T.	5me jour (22-9-70) Lot S 0044	18me jour (5-10-70) Lot 0386
Anticorps antiprotéines de cheval (Précipitines)	0	0	+ au 1/2
Hémagglutinines Anti A Anti B	 1/32 1/32	 1/16 1/16	 1/512 1/1024
Transaminases SGOT SGPT	 23 7	 20 110	 16 50
Anticorps antimuscle strié — dilution au 1/5 — dilution au 1/50 — dilution au 1/100	 ++++ ++ +	 + ± 0 0	 + 0 0

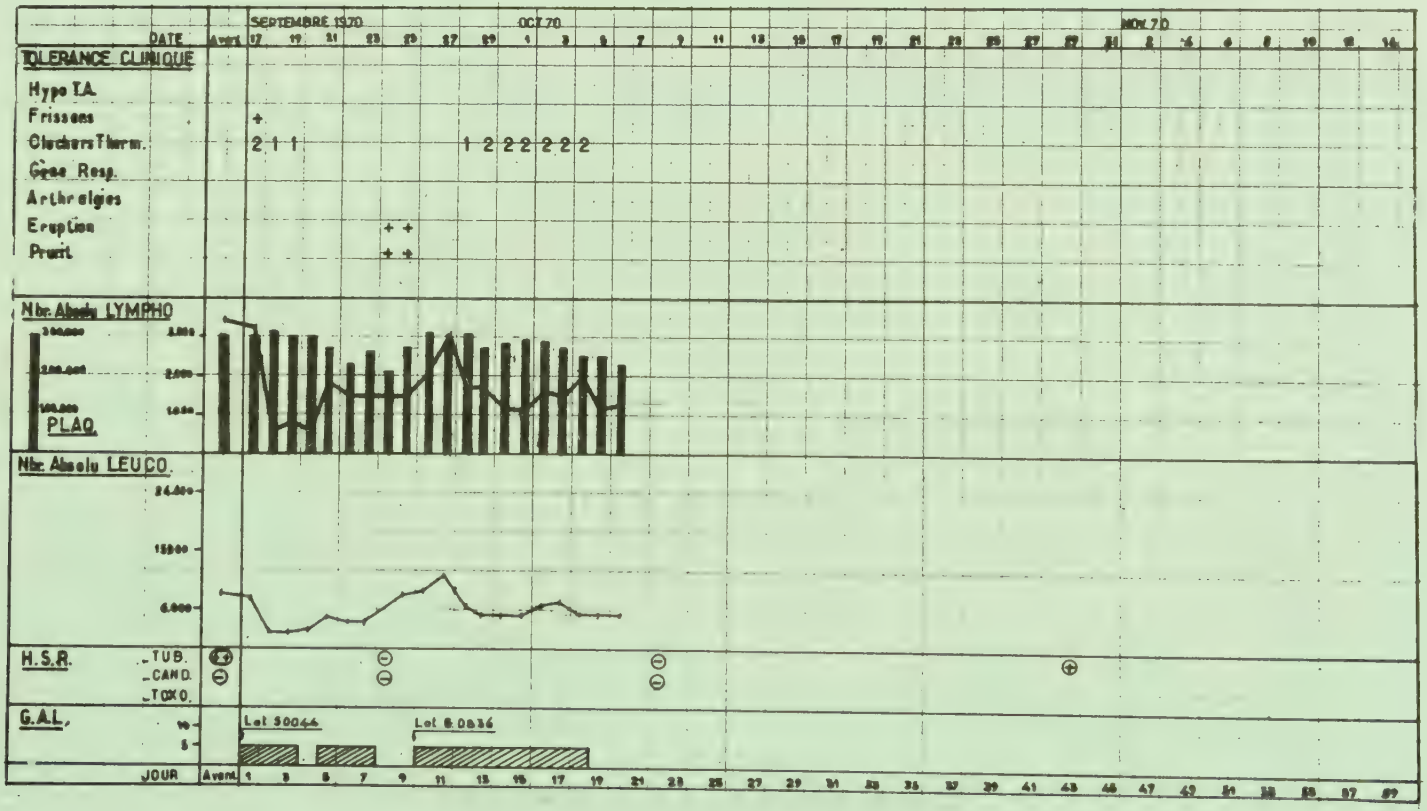
TABLEAU XII

OBSERVATION N° 12

FIGURE 18

ELL....

OBSERVATION N° 12



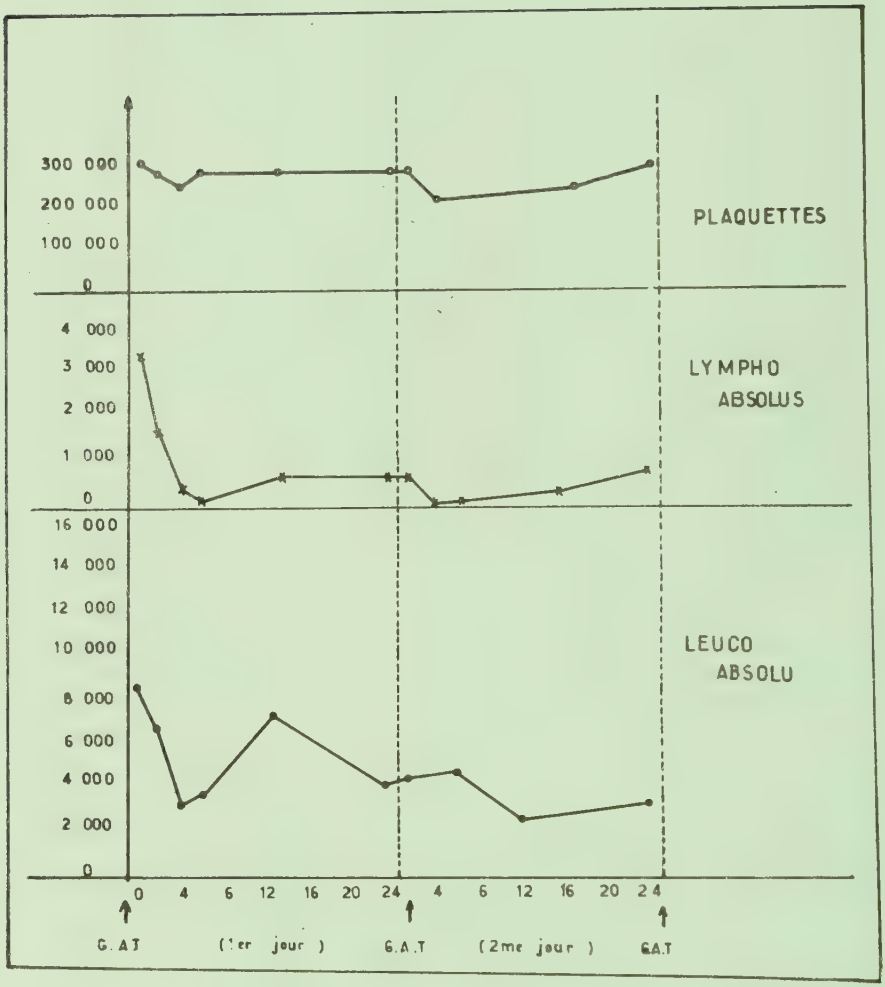


FIGURE 19

OBSERVATION N° 12

OBSERVATION N° 13 — ALC... Régine
(218) Jeune fille de 14 ans
Myasthénie grave

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

Les premiers troubles sont constatés en septembre 1969 ; on note alors une gêne à la marche avec limitation de l'activité physique et parfois sensation de dérobement des membres inférieurs, la mastication et la déglutition deviennent difficiles.

En octobre 1969, un syndrome asphyxique aigu nécessite l'hospitalisation en urgence et le recours à la ventilation artificielle après trachéotomie ; on constate alors une porphyrinurie et on retient le diagnostic de porphyrie aiguë. L'évolution sera favorable mais les troubles de la mastication persistent.

— En février 1970 la malade est admise dans le service et le diagnostic de myasthénie est porté.

Elle va être améliorée par la Prostigmine mais les doses utiles croissent rapidement.

En janvier 1971, une nouvelle hospitalisation est décidée afin de tenter une thérapeutique par la G.A.T. Le bilan neuromusculaire met alors en évidence :

— une fatigabilité de la nuque à la flexion ;
— un ptosis bilatéral ;
— une photophobie.

Il n'existe pas d'anticorps antimuscle strié dans le sérum.

L'électromyogramme concorde avec le diagnostic.

2. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

Elle est administrée après les examens habituels à partir du 18 janvier 1971 à la dose quotidienne de 5 ml (Lot S 0044) par voie I.V. après ponction d'une veine au pli du coude.

Tolérance.

— *locale :* aucune réaction douloureuse au niveau de la veine perfusée.

— *générale* : les premières injections sont parfaitement tolérées chez cette patiente ; il n'existe même pas de poussée thermique importante dans les 8 heures qui suivent les perfusions.

Les premières perfusions ont été précédées d'une injection I.M. de Phenergan mais dès le 3ème jour on s'est contenté de prescrire 2 comprimés de Polaramine 1 heure avant.

Au 10ème jour on note une élévation de la température vespérale avec le lendemain et le surlendemain une importante réaction fébrile associée à des douleurs articulaires et une éruption urticarienne très prurigineuse.

La thérapeutique par la G.A.T. est alors interrompue, tout rentre dans l'ordre grâce à un traitement banal associant de l'Indometacine, de l'acide acétylsalicylique et un antihistaminique pendant 48 heures.

La malade a ainsi reçu 12 injections de G.A.T. pendant 12 jours successifs.

3. — **LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

— La série rouge n'est pas modifiée pendant toute la durée du traitement, le nombre des G.R. reste stable même dans les heures qui suivent la perfusion, les numérations ont été répétées tout au long des 24 heures pendant les 3 premiers jours et au 8^{me} jour (Figure 20).

— Les leucocytes et les plaquettes ont été soumis aux mêmes contrôles ; comme l'indiquent les figures 20 et 21, il n'existe pas dans cette observation de leucocytose. Au contraire les premiers jours une leucopénie est constatée, faisant suite à une élévation transitoire du nombre de leucocytes entre la 4^{me} et la 12^{me} heure après le début de l'injection (figure 21).

— Cette leucocytose, lorsqu'elle apparaît, est due à une élévation du nombre des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles puisque le taux de ces derniers passe de 3 % à 17 % le 13^{me} jour.

En effet le nombre absolu de lymphocytes au contraire tend à décroître : avant traitement on en comptait 2 000/ml, au cours du traitement on en trouve toujours moins de 1 000 pendant les premiers jours puis leur nombre redevient normal progressivement.

La lymphopénie est transitoire.

Il faut souligner dans cette observation l'importance de l'éosinophilie dont le maximum correspond à la période de la réaction urticarienne.

b) **Les autres modifications biologiques.**

— *Les protéines plasmatiques.*

— La protidémie s'élève entre les 1er et 14^{me} jours, elle passe de 72 g/l à 85 g/l. Quinze jours après l'arrêt du traitement elle est de nouveau à 66 g/l.

— Il n'existe pas de modifications significatives du protidogramme et des immunoélectrophorèses sériques lors des contrôles pratiqués à ces mêmes dates.

— *Les anticorps antiprotéines de cheval,* absents du sérum avant traitement, n'apparaissent pas par la suite.

— *Les hémagglutinines anti A et anti B* ne varient pratiquement pas, le taux des anti B passe de 1/32 à 1/64.

— *Les tests d'hémolyse* pratiqués ne sont pas modifiés par la G.A.L.

— *Les tests hépatiques* demeurent normaux.

— *La crase sanguine* est contrôlée avant et après traitement :

— les thromboélastogrammes ne sont pas modifiés ;

— le nombre de plaquettes ne varie pas, il est de 120 000 avant le traitement ;

Il n'existe pas de thrombopénie dans les heures qui suivent l'injection.

c) **Le taux d'anticorps antimuscle strié humain.**

Etait nul avant le traitement.

— *Des dosages enzymatiques* ont été pratiqués avant traitement et au 8^{me} jour. On ne note aucune variation pathologique, leur taux ne dépasse pas la valeur normale. L'ensemble de ces données est rapporté sur le tableau XIII.

— *L'électromyogramme* pratiqué avant et après traitement enregistre une légère amélioration, non significative.

4. — **SURVEILLANCE NEPHROLOGIQUE.**

On ne note aucune modification des fonctions rénales :

— l'azotémie est normale ;

— la clearance à la créatinine était de 52 ml/mn.

Avant traitement existe une discrète protéinurie à 0,30 g/l constituée d'une Albumine, d'une longue α^2-globuline, d'une Siderophiline et d'un arc IgG :

— aucune modification n'apparaît au cours du traitement ;

— les urines sont stériles ;

— le compte d'Addis n'est pas contrôlé après traitement.

5. — **LES REACTIONS D'H.S.R.**

— Ne sont pas étudiées puisque les intradermoréactions à la Tuberculine et à la Candidine sont négatives le 14 janvier 1971.

EN RESUMÉ.

Jeune fille de 14 ans présentant une myasthénie grave, n'ayant pas subi de thymectomie, traitée par la G.A.T. par voie I.V. sans succès.

La protéine hétérologue est bien tolérée pendant les dix premiers jours, les 11^{me} et 12^{me} jours apparaissent des arthralgies et une éruption urticarienne obligeant à interrompre les perfusions.

La malade s'est sans doute immunisée contre la G.A.L.

	Avant G.A.T. 14-1-71	6^{me} jour 23-1-1971	14^{me} jour 31-1-1971
Anticorps antiprotéines de cheval (gélose) Précipitines	0		0
Protéine C. réactive	—		++++
Hémagglutinine Anti A Anti B	 1/32 1/32		 1/32 1/64
Dosages enzymatiques — transaminases SGOT SGPT	 50 7	 52 6	
— Aldolases	3 unités	3 unités	
— Créatinekinases	29 unités	29 unités	
— Lacticodéhydrogénases	8 unités	101 unités	

TABLEAU XIII

OBSERVATION N° 13

FIGURE 20

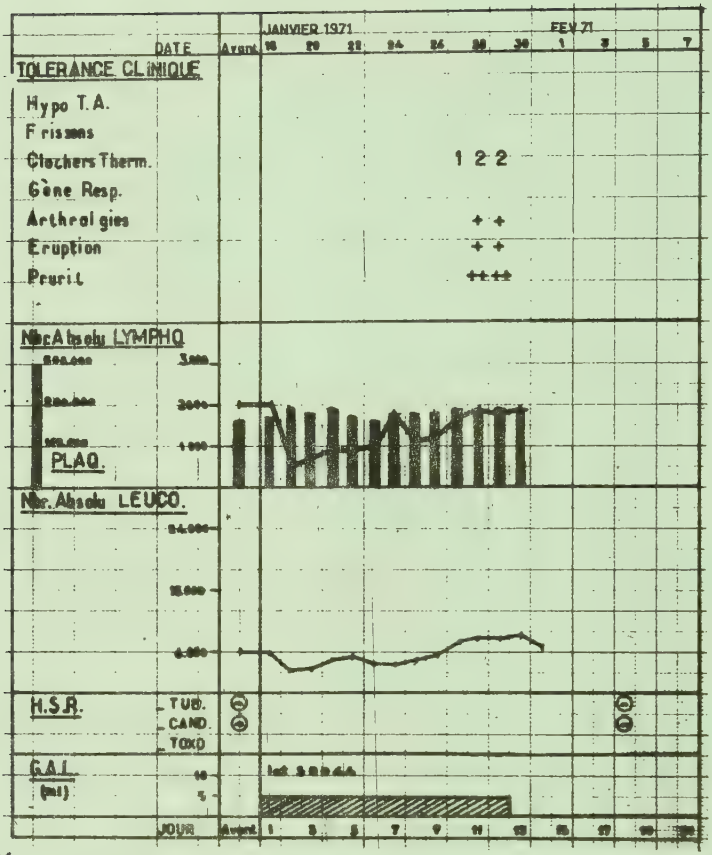
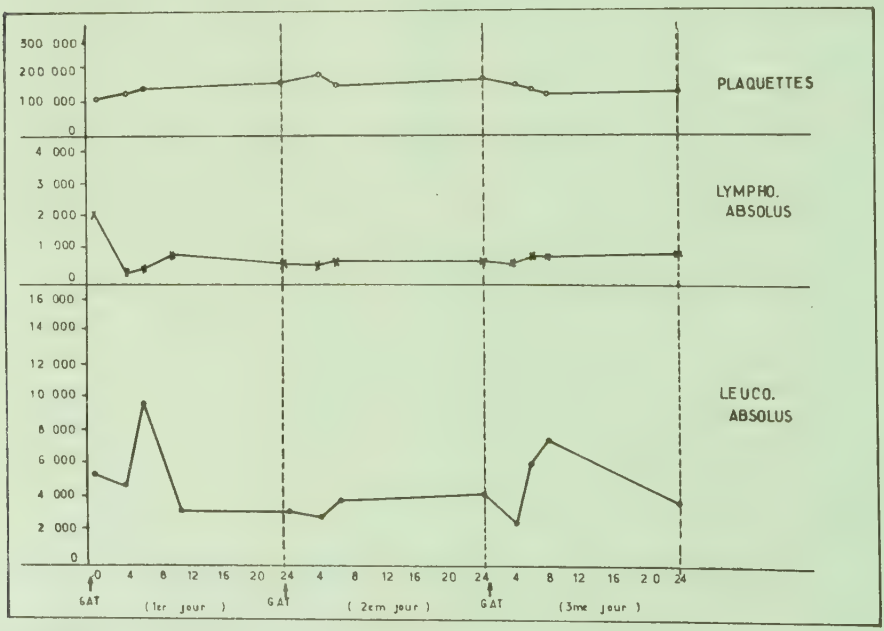


FIGURE 21



OBSERVATION N° 13

OBSERVATION N° 14 — MAR... Augustine
(4969) Femme de 56 ans
Myélome multiple.

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

— En mai 1970, la malade consulte son médecin pour une asthénie physique importante. Les examens de routine décèlent une protéinurie dont l'importance varie d'une semaine à l'autre (de 1 à 5 g/24 h). Les autres examens pratiqués sont normaux et l'urographie intraveineuse ne décèle aucune anomalie.

— Mais les douleurs pelviennes apparaissent et vont se généraliser aux différents segments, elles sont profondes, d'origine osseuse. De plus, la patiente signale une perte pondérale importante : 13 kg en un an.

— Ce tableau évoque une maladie de Kahler, les radiographies du squelette et les examens pratiqués vont confirmer le diagnostic en novembre 1970 lors de son hospitalisation dans le département de néphrologie du Professeur Ag. Murisasco.

— Elle sera transférée ensuite dans le service de M. le Professeur Mongin.

— On note à l'entrée :

Un état général altéré, sans signes d'insuffisance rénale (clearance de la créatinine = 102 ml/mn).

Des lésions osseuses géodiques maximum au niveau du crâne.

Une vitesse de sédimentation normale. L'étude des protéines plasmatiques montre qu'il s'agit d'un myélome à chaîne légère γ avec nette diminution de l'arc des IgG et des IgA.

L'examen des urines par électrophorèse et immunoélectrophorèse précise la nature de la protéinurie :

— albumine = 18 %
— $\alpha 1$ et $\alpha 2$ globulines = 5 %
— β ou γ rapides = 77 % (type Bence Jones)

— Le myélogramme présente les aspects d'un plasmocytome médullaire malin avec 65 % de plasmocytes et 23 % de formes jeunes.

L'évolution de ce myélome va être très rapide. Une première cure par le Melphalan en décembre 1970 aboutit très vite à une leucopénie à 900 ; une nouvelle hospitalisation est nécessaire en janvier 1971, puis en février 1971, pour une tentative thérapeutique par le cyclophosphamide.

Aucune rémission n'apparaît et en avril 1971 l'état général est déplorable, la malade devenue grabataire est hospitalisée à nouveau, deux fractures spontanées se produisent au niveau des os longs (humérus droit, fémur gauche), les douleurs sont devenues tellement intenses que la prescription d'opiacés est nécessaire tous les jours.

On décide d'administrer la G.A.T. le 29 avril, la malade ayant corrigé son anémie et sa leucopénie.

2. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Mode d'administration et posologie.**

— La voie I.V. est choisie.

— Dix ampoules de 5 ml de G.A.T. (Lot S 0072) sont ainsi administrées en 19 jours, les 7 premières injections étant quotidiennes (figure 22).

Une heure avant chaque perfusion, on injecte par voie I.M. une ampoule de Promethazine.

b) **Tolérance.**

— *locale :* la malade étant déjà perfusée, la même veine a été utilisée sans inconvénients (veine du pli du coude).

— *générale :*

— la première perfusion entraîne un malaise intense avec frissons, tremblements, chute modérée de la tension artérielle (baisse de 12/8 à 10,5/7). Une injection I.V. de 20 mg de Methylprednisolone fait disparaître ces troubles.

— les perfusions sont poursuivies tous les jours pendant 7 jours puis espacées. Une réaction analogue à la précédente mais moins intense est notée le 5^{me} jour.

Par ailleurs, après chaque injection, on constate une élévation progressive de la température de 1 à 2 degrés en 8 h environ ; mais dans l'ensemble la G.A.T. est bien tolérée. Au 20^{me} jour les perfusions sont interrompues en raison de l'extrême gravité de l'état de la malade, qui mourra 15 jours après.

3. — **LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

* *La série rouge* est peu modifiée au cours de l'injection mais une anémie réapparaît après le 4^{me} jour :

— On compte au début du traitement 4 200 000 GR
au 15^{me} jour 2 400 000

— Cette anémie continue à s'aggraver après l'arrêt de la G.A.T. jusqu'au décès de la malade.

* On ne note pas ici de leucocytose ; le nombre des globules blancs reste en effet stable (4 000 à 6 000). Il en est de même pour le taux des polynucléaires et le nombre absolu de lymphocytes si on ne tient compte que des numérations pratiquées le matin avant l'injection de G.A.T.

La figure 23 rend compte des variations des lymphocytes dans la journée, on constate que la lymphopénie est inconstante et discrète.

b) **Autres modifications biologiques.**

* *Les protéines plasmatiques.*

Les variations éventuelles de la protidémie et des électrophorèses n'ont pu être appréciées, les examens n'ayant pas été renouvelés après la fin du traitement.

* *Les anticorps antiprotéines de cheval* ne sont pas présents dans le plasma lors des examens pratiqués.

* *Le taux des hémagglutinines* anti A et anti B ne varie pas.

* *Les tests d'hémolyse* étaient normaux avant l'essai thérapeutique, ils ne sont pas contrôlés ensuite.

* *La numération des plaquettes* répétée à plusieurs reprises a montré que leur nombre ne varie pas pendant les injections de G.A.T. (figure 23).

* *La moelle osseuse* est contrôlée avant et après traitement. Les modifications des myélogrammes paraissent importantes mais une biopsie osseuse pratiquée en même temps que le 2^{me} myélogramme (immé-

diatement post-mortem) montre que la moelle ne semble pas avoir réagi sous l'effet de la G.A.T.

En effet, les pourcentages cellulaires sur les 2 myélogrammes sont les suivants :

Myélogrammes	du 10-11-70	du 8-6-71
Cellules réticulaires jeunes		0,5
Cellules réticulaires adultes		1
Petits lymphocytes	1,9	6
Plasmocytes	**65**	
Cellules myélomateuses jeunes	**23,5**	5
Myéloblastes		0,5
Promyélocytes		3
Myélocytes neutrophiles	0,2	12
Myélocytes éosinophiles	0,9	1
Métamyélocytes neutrophiles	0,9	10
Métamyélocytes éosinophiles		1
Polynucléraies neutrophiles	6	30
Polynucléaires éosinophiles		2
Monocytes	0,2	
Proérythroblastes		1
Erythroblastes basophiles	0,9	12
Erythroblastes orthochromatiques		11
Mégacaryocytes	absents	rares
Conclusion :	plasmocytome médullaire malin	lignée érythroblastique active. Pourcentage faible de cellules myélomateuses.

— La biopsie osseuse du 8-6-1971 (contemporaine du 2^{me} myélogramme) est interprétée par M. le Professeur Muratore :

« Les fragments examinés montrent des espaces médullaires massivement envahis par des nappes de cellules néoplasiques. Il s'agit de cellules à noyau clair arrondi ou irrégulier nucléolé. On note parfois un cytoplasme abondant et basophile mais l'orientation plasmocytaire est au point de vue nucléaire très peu appréciable. L'agencement d'ensemble est celui d'un reticulosarcome diffus d'une très grande densité cellulaire ».

— *Le test de transformation lymphoblastique et de la réactivité* à la phytohémagglutinine pratiqué le 19 mai 1971 indique une transformation diminuée dans les dernières dilutions avec une diminution de la réactivité à la P.H.A. (moins de 50 % de cellules transformées).

4. — **LA SURVEILLANCE NEPHROLOGIQUE.**

* *Aucun signe d'insuffisance rénale* n'apparaît.

* *La protéinurie* persiste pendant toute cette période ; des dosages sur les urines de 24 heures sont répétés :

	Avant G.A.T. 24-4-71	30-4-71	3-3-71	4-5-71	5-5-71	7-5-71	2-6-71
Protéinurie (Néphélémétrie)	1,60 g	0,75	1,25	1,10	1	1,85	3,70
Albuminurie (Biuret)	0,75	0,25	0,60	0,50	0,40	1,50	3

On ne note aucune modification appréciable.

* *Les électrophorèses urinaires* ne sont pas interprétables en raison de la présence de sang (sonde vésicale à demeure).

5. — **L'EFFET SUR LES REACTIONS D'H.S.R.**

Il ne peut être apprécié ; en effet les intradermoréactions à la Tuberculine et à la Toxoplasmine étaient négatives avant le traitement.

EN RÉSUME.

Malade de 56 ans présentant un myélome multiple à la phase terminale traitée par la G.A.T. par voie I.V. Tolérance générale correcte **mais aucune amélioration n'est constatée.**

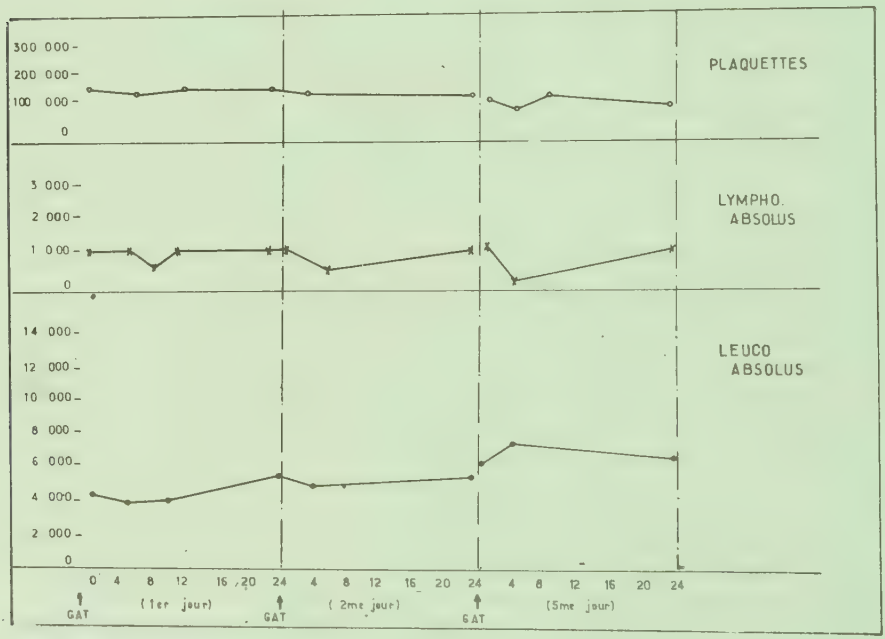


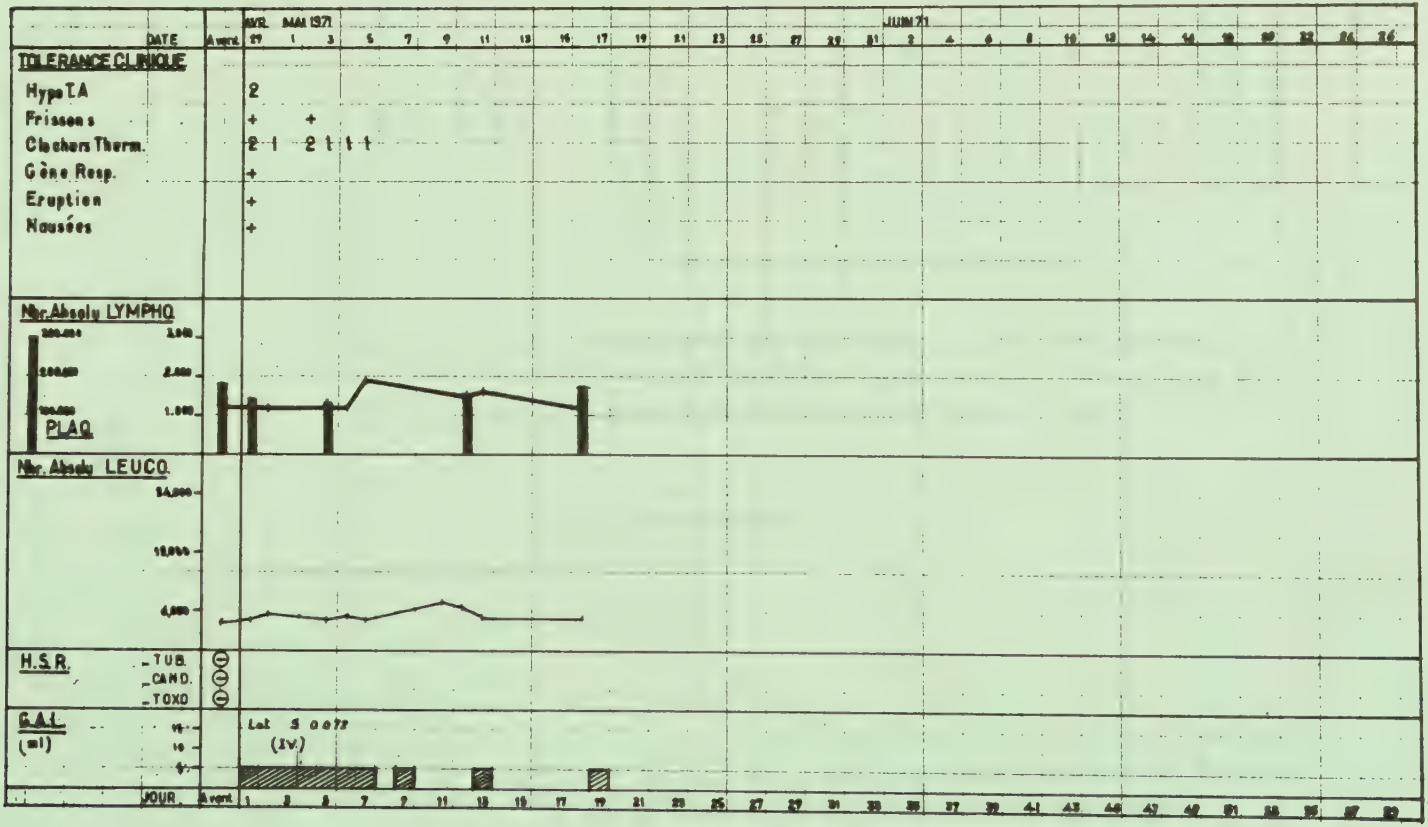
FIGURE 23

OBSERVATION N° 14

FIGURE 22

MAR...

OBSERVATION N° 14



OBSERVATION N° 15 — SAU... Flora
(3861) Femme de 56 ans
Cirrhose biliaire primitive

1. — **HISTOIRE CLINIQUE.**

— En 1963, apparaît brutalement un prurit intense et généralisé, sans aucun syndrome infectieux associé. Ce prurit persiste ensuite et évolue par poussées.

— En 1966 la malade est hospitalisée dans le service du Professeur Poinso (Hôpital de la Timone, Clinique Médicale A) où les divers examens pratiqués se révèlent normaux, aucun diagnostic étiologique n'est retenu.

— En 1968 une cholangiographie est pratiquée, elle est normale.

— En février 1970, hospitalisation dans le service de M. le Professeur Mongin pour de nouveaux examens : le prurit est devenu atroce avec des lésions de grattage, un ictère conjonctival est noté, les différentes explorations pratiquées permettent de retenir le diagnostic de cirrhose biliaire primitive.

— On constate, sur le plan clinique, une hépatosplonomégalie et un ictère.

— La laparoscopie montre un foie dont l'aspect est celui d'une cirrhose typique.

— La splénoportographie objective la présence de varices cardio-tubérositaires, l'hépatographie est de type nodulaire.

— La ponction-biopsie hépatique retrouve l'image histologique d'une cirrhose très avancée avec des nodules de régénération de taille inégale et une fibrose lamellaire englobant des ductules atypiques et quelques cellules inflammatoires.

— Les examens biologiques mettent en évidence les signes de rétention biliaire et de souffrance hépatique :

— bilirubine totale : 36,6 mg/l
conjuguée : 22,5 mg/l
— phosphates alcalines : 32 unités B.R.
— une rétention de la B.S.P. = 47 % à la 45^{me} minute.
— le taux de prothrombine est à 100 %.

— Les anomalies immunologiques constatées alors sont :
— un taux d'anticorps anti DNA légèrement positif
— une réaction au latex positive au 1/60
— une réaction de Waler Rose positive au 1/1024

— une réaction de B.W. positive.
— présence d'un arc IgM à l'immunoélectrophorèse du plasma.

— *En mars 1971,* nouvelle hospitalisation pour aggravation de l'ictère.

Un essai thérapeutique par le Cortancyl est décidé (30 mg/j). Par ailleurs, les techniques d'immunofluorescence mettent en évidence :

— la présence d'anticorps antinoyaux thyroïdiens,
d'anticorps anti muscle lisse
et d'anticorps antimitochondries
— l'absence d'anticorps anti foie

— *Le 20 avril 1971* : hospitalisation pour essai thérapeutique par le G.A.T. (lot S 0072).

On commence le traitement le 22-4-1971.

2. — **LA GLOBULINE ANTITHYMOCYTE.**

a) **Mode d'administration et posologie.**

Une ampoule de Prométhazine est administrée par voie I.M. une heure avant.

Pour la G.A.T., la voie I.V. est choisie.

— La G.A.T. étudiée (lot S 0072) est administrée pendant 30 jours à des doses modérées : 13 ampoules de 5 ml sont utilisées (figure 24).

b) **Tolérance.**

— *locale :* la veine perfusée n'a pas souffert au cours du traitement malgré son petit calibre (veine du pli du coude).

— *générale :*

— La première perfusion s'accompagne d'un malaise général sévère avec hyperthermie, frissons, hypotension artérielle, gêne respiratoire, bradycardie sinusale à 60. L'importance de la baisse de la pression artérielle (12/8 ◊ 8/5) nécessite l'administration de 200 mg d'Hemisuccinate d'hydrocortisone et quelques heures après une transfusion de 500 ml de sang (une anémie à 1 900 000 ayant été constatée).

— Le traitement est repris 3 jours après. La durée de perfusion est prolongée de 1 heure et aucun incident n'est noté pendant 4 jours en dehors des élévations thermiques survenant vers la 8^{me} heure.

— Le 10^{me} jour, un nouveau collapsus (10/8 ◊ 7/5) fait interrompre la perfusion.

— Une nouvelle interruption au 18^{me} jour est nécessaire en raison d'un nouveau malaise général (Figure 24).

Ensuite sont pratiquées des injections de 1/2 ampoule de G.A.T. tous les 2 jours.

La tolérance générale est donc dans l'ensemble mauvaise surtout au début. Il faut cependant noter que la G.A.T. est utilisée seule sans l'appoint de la corticothérapie. Les baisses tensionnelles observées sont parfois importantes mais jamais dramatiques.

3. — **LES MODIFICATIONS BIOLOGIQUES.**

a) **Le sang périphérique.**

* La série rouge n'est modifiée qu'au début du traitement. L'anémie importante constatée après la première perfusion n'a pas reçu d'explication.

La recherche d'une hémolyse a été négative, de même la recherche des anticorps irréguliers antiérythrocytaires.

* Le nombre absolu de leucocytes et de lymphocytes n'a pas varié. La figure 25 montre les modifications observées au cours des 24 heures : elles ne sont pas significatives, une lymphopénie discrète est notée vers la 12^{me} heure.

b) **Autres modifications biologiques.**

* *Les protéines plasmatiques.*

La protidémie augmente légèrement :

— le 23-4-71 : 64 g/l

— le 14-5-71 : 72 g/l

— L'électrophorèse sanguine pratiquée le 15-5-71 montre, par une comparaison avec celle faite avant traitement, une élévation des gammaglobulines (29 % au lieu de 18 %).

Avant traitement, l'immunoélectrophorèse sérique montre une accentuation de l'arc des IgM, non retrouvée le 17-5-71.

* *La recherche des autoanticorps* a été renouvelée après le traitement. Les résultats sont rassemblés dans le tableau suivant, aucune modification significative n'est notée.

Examens avant traitement par G.A.T. (octobre 1970)		Examens après traitement par G.A.T. (5-6-71)	
Anticorps antimitochondries		*Anticorps antimitochondries*	
dilution 1/10	+	dilution 1/10	++±
dilution 1/200	+	dilution 1/50	++±
Anticorps anti-thyroïde	+		
anti noyaux thyroïdiens 1/50	+	*Anticorps anti muscle lisse*	
		dilution 1/10	++
		dilution 1/50	—
Anticorps anti muscle lisse			
dilution 1ï10	+		
Anticorps antimitochondries		Fluorescence noyaux de fibres musculaires lisses	
muqueuse gastrique	+	dilution 1/10	++
cellule tubulaire	+	dilution 1/50	+±
Anticorps anti foie	—		

* *Les anticorps antiprotéine de cheval* n'ont pas été retrouvés dans le plasma.

* *Le taux des hémagglutinines anti B* est égal à 1/126 avant traitement, il n'a pas été contrôlé ensuite.

* *Les anticorps lymphocytotoxiques* sont absents du sérum.

* *Les tests d'hémolyse* ne montrent pas de modification de la résistance globulaire.

La recherche par le laboratoire d'immunohématologie d'antiglobulines polyvalentes antihérythrocytaires est négative.

* *La numération des plaquettes* permet de vérifier l'absence de thrombopénie.

* *Les thromboélastogrammes* pratiqués avant et après traitement ne sont pas modifiés.

* *La moelle osseuse* est contrôlée à 2 reprises :

— le myélogramme du 3-3-70 montre une infiltration lymphoplasmocytaire avec parfois caractère secrétoire ;

— celui du 10-6-71 est peu modifié.

Les différentes lignées conservent une bonne activité.

* *Les tests de transformation lymphoblastique et de réactivité à la phytohémagglutinine* pratiqués le 19 mai montrent une diminution de ces deux phénomènes (transformation inférieure à 50 %).

* *Les tests hépatiques* qui étaient très perturbés avant le traitement sont peu modifiés par celui-ci.

Les bilirubinémies conjuguée et libre ne varient pas.

Les transaminases, par contre, diminuent légèrement.

Le taux de prothrombine est stable.

Ces différents chiffres sont rassemblés dans le tableau suivant :

	23-4-71	24-4-71	30-4-71	10-5-71	14-5-71	9-6-71
Bilirubinémie libre	233	172	168	185	162	197
conjuguée (mg/l)	80	158	166	134	135	127
Transaminases SGOT	157	37			36	
SGPT	124	140			63	
Taux de prothrombine	100 %				100 %	

↑

début du traitement
(29-4-1971)

4. — **SURVEILLANCE NEPHROLOGIQUE.**

— *La protéinurie* est nulle pendant toute cette période.

Des contrôles sont pratiqués tous les jours.

L'immunoélectrophorèse du 17 mai ne montre pas de modification par rapport à celle du 27-4-1971.

— *Le compte d'Addis-Hamburger* ne change pas entre le 1er et le 15ème jour.

Il n'apparaît pas de signes d'insuffisance rénale et les urines demeurent stériles.

5. — **LES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.**

N'ont pas pu être étudiées du fait de la négativité avant traitement des I.D.R. à la Tuberculine et à la Candidine.

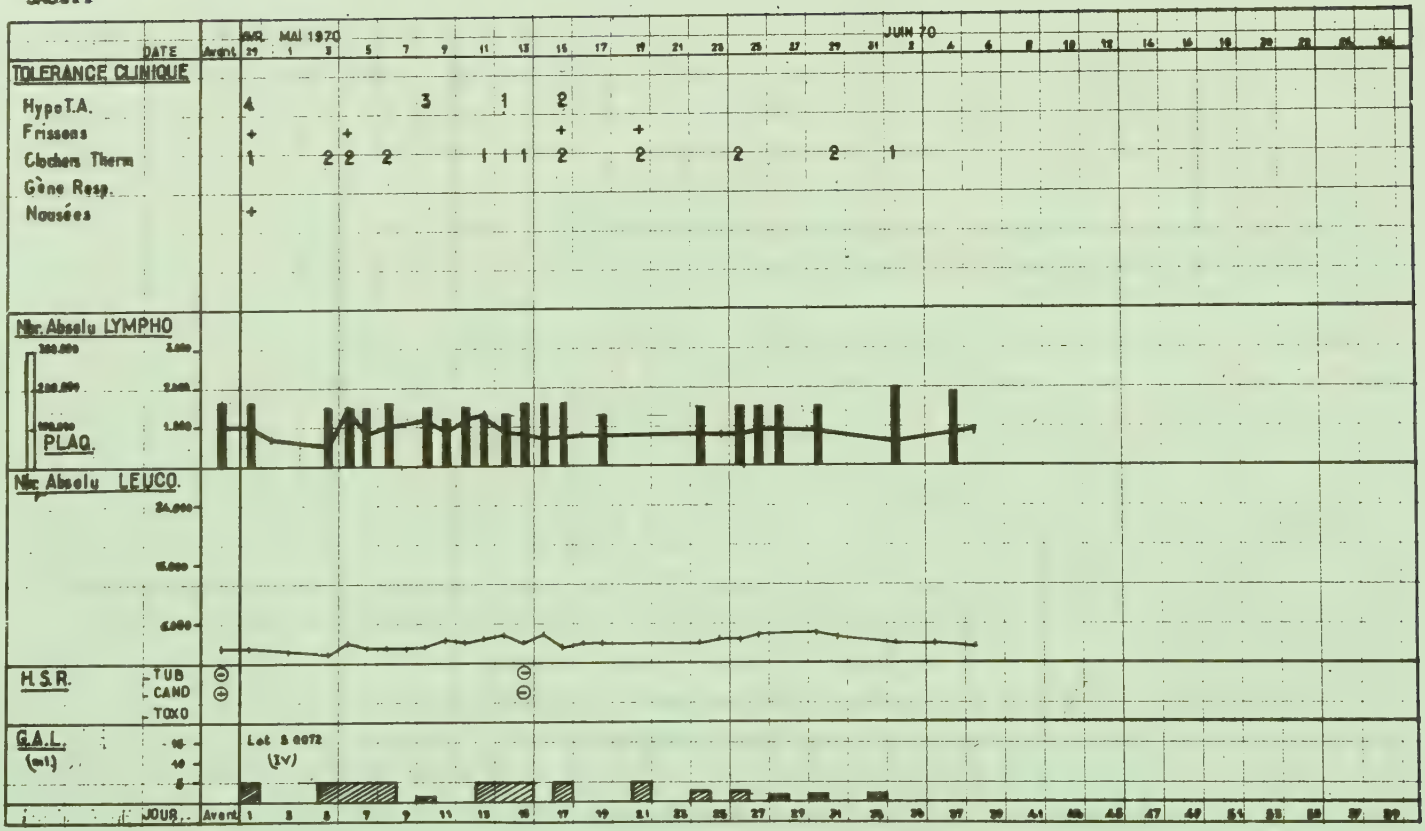
EN RÉSUME.

Essai thérapeutique par la G.A.T. réalisé chez une malade de 56 ans présentant une cirrhose biliaire primitive évoluant depuis 8 ans. Echec du traitement. Mauvaise tolérance générale de la globuline administrée par voie I.V.

FIGURE 24

OBSERVATION N° 15

SAU...



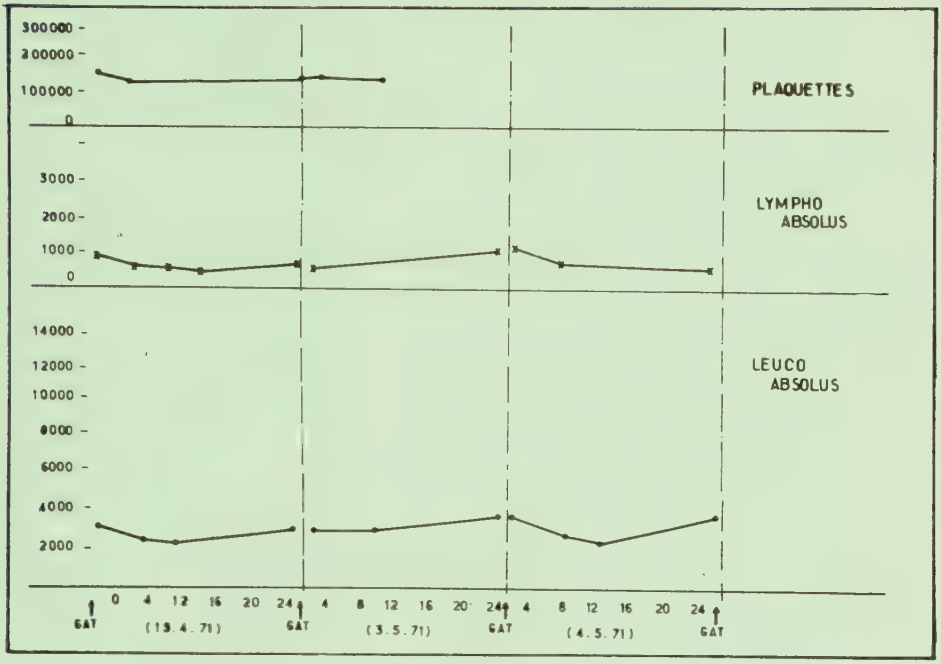


FIGURE 25

OBSERVATION N° 15

III^{me} PARTIE

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Les problèmes soulevés par un tel travail sont trop nombreux pour être tous développés ici. La production des globulines anti-lymphocytaires et leur utilisation thérapeutique chez l'homme sont loin d'être codifiées. Cependant l'état de nos connaissances actuelles autorise, nous semble-t-il, ces tentatives thérapeutiques et justifie les travaux de recherche entrepris partout dans le monde.

Nous discuterons donc nos résultats à la lumière des données de la littérature en nous limitant aux points suivants :

— 1. - La production des G.A.T. comparée aux autres méthodes.
— 2. - La tolérance des G.A.T.
— 3. - Les effets secondaires.
— 4. - L'activité immunosuppressive.
— 5. - L'intérêt thérapeutique.
— 6. - Le mécanisme d'action.
— 7. - Les perspectives d'avenir.

CHAPITRE I

LA PRODUCTION DES GLOBULINES ANTITHYMOCYTES COMPARÉE AUX AUTRES MÉTHODES

Les procédés utilisés pour la production des G.A.L. employées en thérapeutique sont des plus variables et chaque équipe met au point des protocoles qui lui donnent satisfaction. Il est donc difficile de dire actuellement quel est le meilleur animal producteur, le meilleur antigène ou le protocole d'immunisation le plus sûr.

Ces questions ont d'ailleurs fait l'objet d'un nombre relativement réduit de travaux (177, 461, 519), mais elles sont débattues dans la plupart des revues générales sur les G.A.L. [J.-F. Bach (25, 27, 28), Dormont (135), Eyquem (148), Hamburger (194), Jeejeebhoy (231), Pichlmayr (378), Sneil (440), Starzl (457), Traeger (486, 490) et Woodruff (525, 528)].

Nous discuterons donc le choix de l'animal producteur, celui de l'antigène utilisé et les méthodes d'immunisation.

1 — LE CHOIX DE L'ANIMAL PRODUCTEUR.

Les quantités de sérum destinées à la thérapeutique étant importantes, l'animal producteur doit être de grande taille ; le cheval est donc utilisé par la plupart des équipes (Starl, 459 ; Traeger, 483 ; Legrain, 250 ; Deodhar, 126 ; Doak, 134 ; Brendel, 75 ; Shorter, 441 ; Taylor, 471 ; Perper, 373...). Pour cette même raison l'Institut Mérieux l'a de nouveau choisi pour la fabrication de la G.A.T. étudiée ici. Cependant, d'autres gros animaux ont été utilisés par différents auteurs ; ainsi les ruminants tels que la vache (68, 378, 453) et le veau permettraient pour certains une immunisation rapide mais peu prolongée (Binns, 68). Le mouton est utilisé par Halpern (191) pour l'expérimentation animale et par Binns (68) pour l'homme. La chèvre est aussi intéressante pour Binns (68), Perper (374), Pirofsky (384) et le porc pour Binns (68).

Si le cheval est bien utilisé par la majorité des auteurs, le sérum obtenu est parfois mal toléré lorsque l'immunisation se prolonge au-delà d'une année. Il est souhaitable, alors, d'employer un sérum issu d'une autre espèce.

Ainsi, le lapin qui ne produit que 100 à 150 ml de sérum, peut cependant être immunisé très rapidement avec de petites quantités d'antigène. Les globulines obtenues paraissent mieux tolérées et aussi actives. Différents groupes y ont donc recours (Amemiya et Starzl, 8 ; Darrow, 110 ; Davie, 113 ; Gozzo et Monaco, 177).

Pour Gozzo et Monaco (177) le « rendement » du lapin serait supérieur à celui du cheval si on tient compte de la quantité d'antigène nécessaire. En effet si on compare avec l'expérience de Traeger (486) on remarque que l'immunisation du cheval à partir de lymphocytes du canal thoracique nécessite 160×10^9 lymphocytes pour une année et fournit 25 litres de G.A.L. Le lapin peut fournir selon Monaco un sérum actif, peu toxique, avec 40×10^6 lymphocytes. Ainsi avec 100×10^9 lymphocytes on peut immuniser 2 500 lapins et obtenir 250 à 375 litres de sérum.

Mais l'immunisation d'un aussi grand nombre de lapins doit soulever d'autres difficultés techniques, c'est pour cela sans doute que le cheval est encore choisi par la plupart des auteurs.

2. — LE CHOIX DE L'ANTIGENE ADMINISTRÉ A L'ANIMAL.

a) Les sources de l'antigène.

Les antigènes les plus divers ont été proposés pour la préparation de sérums antilymphocytes humains, en particulier la rate (Starzl, 459 ; Bach, 40 ; Deodhar, 126 ; Doak, 134, Perper, 373 ; Woiwod, 519), les ganglions lymphatiques (Starzl, 459 ; Monaco, 333), les lymphocytes du sang circulant (Debray-Sachs et Dormont, 117 ; Mathé, 302 ; Traeger, 489), les lymphocytes périphériques de malades atteints de leucémie lymphoïde (Pichlmayr, 380 ; Bach, 28), les lymphocytes du canal thoracique (Pichlmayr, 380 ; Starzl, 453, ; Traeger, 483, 485, 486, 487, 489, 490 ; Brendel, 75, 76).

— D'autres utilisent les « lymphoblastes » obtenus après culture de lymphocytes normaux (Najarian, 355, 444, 445). Cette méthode paraît intéressante, elle nécessite un nombre modéré de lymphocytes.

— Le thymus est apparu comme la meilleure source d'antigène au moins chez la souris (Nagaya, 352 ; Sterling, 461 ; Perper, 461) et le chien (Dormont, 136 ; Shanfield, 435). Mais chez l'homme le thymus a moins été utilisé (si ce n'est mélangé avec d'autres antigènes) sans doute en raison des difficultés rencontrées pour l'obtenir. Certaines équipes, au cours de ces dernières années, rapportent leur expérience. Darrow (110) et Davies (113) le préparent chez le lapin et sont satisfaits de leurs essais. Doak avec un sérum équin n'obtient pas de bons résultats sans doute du fait d'une mauvaise tolérance.

Le cheval est injecté avec « l'antigène thymique » par d'autres auteurs. Shorter (441) obtient ainsi un sérum actif. Woodruff (535 bis) et Taylor (471, 472) ont recours aux thymus humains.

b) La forme de l'antigène utilisé.

Cela a fait l'objet de nombreux travaux et vient compliquer l'analyse des résultats obtenus.

En effet la même source antigénique peut, suivant la façon dont on l'emploie, aboutir à la production de sérums dont les propriétés sont très inégales.

★ *Les cellules.*

Taylor utilisant des homogénats de thymus (471) constate une néphrotoxicité en raison sans doute de l'existence d'anticorps antimembrane basale. Shorter par contre obtient un sérum actif et peu

toxique en utilisant comme nous-mêmes une suspension de thymocytes libres (441). Les suspensions cellulaires utilisées par l'Institut Mérieux sont dépourvues de fragments tissulaires et contiennent 70 à 80 % de thymocytes vivants.

Si beaucoup d'auteurs ont préféré avoir recours à des cellules vivantes, qui selon Jooste auraient plus facilement accès aux centres immuno-compétents (237), d'autres obtiennent des sérums actifs avec des cellules conservées au froid (Nossa, 359) ou chauffées à 48° pendant 20 minutes (237).

★ *Les fractions cellulaires.*

⊙ *Chez l'animal* des préparations subcellulaires ont permis d'obtenir des sérums actifs (Dulaney, 143) ; les lots préparés à partir des cytoplasmes seraient plus immunosuppresseurs que ceux obtenus à partir des noyaux (Finch, 150). Levey et Medawar (274) après avoir employé différentes fractions cellulaires remarquent que les fractions hydrosolubles ne donnent pas de sérum actif alors que celles contenant les membranes sont les plus actives. Zola et Mosedale (538) signalent aussi cette particularité. Moynihan (347) et Lance (257) ne constatent pas de différences importantes selon les fractions utilisées. Hardy (195 - 196) obtient des sérums actifs chez la souris à partir d'un extrait acellulaire du thymus qui est peut-être la thymosine. On sait que les antigènes de transplantations peuvent être rendus solubles par des moyens physiques (211, 318, 321, 395) ; or l'un des sérums utilisés dans le travail de Zola et Mosedale (538) est préparé à partir d'une phase soluble de thymus. Son activité est due à des anticorps dirigés soit contre la thymosine, soit contre les antigènes de transplantation, soit contre des fractions microsomiales qui peuvent persister dans la suspension.

⊙ *Chez l'homme* des sérums équins ont été préparés à partir de membranes cellulaires. Ils se sont avérés actifs mais toxiques pour les hématies et les plaquettes chez l'animal, ils n'ont pas été utilisés chez l'homme (Zola et Mosedale, 538 ; Woiwod, 519). Lejeune (267 bis) a pu obtenir chez le lapin un sérum actif à partir d'antigènes solubles humains.

c) **La quantité d'antigène nécessaire.**

Nous avons vu que ce point est encore débattu (177), la quantité dépend surtout de l'animal choisi.

L'immunisation du cheval nécessite de très fortes doses d'antigènes, en moyenne 160 × 10^9 lymphocytes par année avec la méthode d'immunisation que nous avons décrite ; cela peut paraître une gêne lorsqu'il s'agit de lymphocytes obtenus après canulation du canal thoracique. Par contre l'emploi de thymus prélevés chez les enfants après la mort est d'une grande simplicité à condition que les prélèvements soient suffisamment nombreux.

d) **Les avantages du thymus.**

Il est démontré (Martin et Miller, 300) que les sérums anti-lymphocytaires exercent leur action sur les lymphocytes thymodépendants ou « cellules T ». L'utilisation des thymocytes pour préparer des sérums actifs semble donc souhaitable.

La supériorité du thymus sur les autres sources d'antigènes est présumée en raison des résultats obtenus chez l'animal, mais aucune preuve absolue n'a été apportée. Perper (373), Sterling (461), Nagaya (352) et Balner (46) considèrent le thymus comme le meilleur antigène chez l'animal, Wood (523) lui préfère le ganglion lymphatique.

Cette éventuelle supériorité pourrait être due à l'existence dans le thymus d'antigènes spécifiques non présents sur les autres lymphocytes. Cela a été démontré par des techniques d'immunofluorescence chez la souris (Hintz, 203), par cytotoxicité (Potworowski, 389, 390) et par immunoprécipitation (Bach, 42).

Par ailleurs, chez l'animal à partir du sérum équin anti-rat, Perper (372, 373) constate que les sérums préparés avec des thymocytes ou des cellules spléniques très purifiées, ont la même activité sur la prolongation des greffes de peau. Cette comparaison n'est valable que parce qu'il s'agit de cellules particulièrement purifiées. Dans les autres cas le sérum antithymocyte est préféré, son activité anti-inflammatoire est inférieure à celle du sérum anti-cellules spéniques. Ainsi est posé le problème de l'hétérogénéité des anticorps induits par les injections de lymphocytes. Les thymocytes constitueraient une meilleure source d'antigène non seulement parce qu'ils sont porteurs d'antigènes spécifiques mais aussi parce qu'ils possèdent moins d'antigènes non spécifiques, lesquels sont sans doute responsables des effets toxiques constatés.

Un autre avantage du thymus, selon nous, est représenté par la facilité du prélèvement chez le cadavre, du moins dans les services de réanimation néo-natale et infantile où la vérification anatomique est systématique et précoce après la mort.

Une bonne organisation devrait permettre d'obtenir une quantité d'antigène suffisante pour une production de G.A.T. adaptée aux besoins thérapeutiques. On obtient ainsi des G.A.T. au moins aussi actives et peut-être moins toxiques que les G.A.L. préparées à partir de lymphocytes du canal thoracique ; cela sans avoir les inconvénients de la dérivation du canal thoracique non dénuée de risques pour les malades.

Quant aux lymphocytes du sang circulant ils sont aussi prélevés facilement et permettent de préparer des sérums actifs mais plus souvent thrombopéniants (9, 10, 117).

3. — LES METHODES D'IMMUNISATION.

★ *Les injections d'antigène.*

La méthode la plus facile à réaliser, le « Two Pulse » proposé par Levey et Medawar (273), n'est valable que pour le lapin : deux injections de 10^9 thymocytes vivants sont pratiquées par voie I.V. à 15 jours d'intervalle. L'animal est saigné le 21^e jour.

Chez le cheval cette méthode n'est pas efficace (Woiwod, 519) et les résultats obtenus sont différents suivant l'antigène utilisé.

La plupart des groupes ont recours comme l'Institut Mérieux à la voie sous-cutanée, puis intraveineuse.

Le rythme des injections varie peu par rapport à celui décrit précédemment.

★ *L'adjuvant associé.*

L'adjuvant complet de Freund est le plus utilisé pour faciliter l'immunisation des chevaux. Il n'est pas indispensable mais sans adjuvant les doses d'antigènes nécessaires sont plus importantes.

★ *Les données de l'expérimentation animale.*

Des comparaisons sont pratiquées par différents groupes entre des lots de sérums préparés avec et sans adjuvant.

Les résultats obtenus sont contradictoires. Jooste (237) constate chez la souris une plus grande toxicité des sérums obtenus avec adjuvant. Medawar (304) pense que les adjuvants favorisent l'apparition d'anticorps non actifs et toxiques. Wood (523) préfère utiliser l'adjuvant de Freund pour obtenir des sérums plus actifs considérant que la toxicité lorsqu'elle existe est liée uniquement à la présence d'hémagglutinines et d'hémolysines. Sterling (461) associe thymocytes et adjuvant de Freund pour obtenir un sérum plus actif et non toxique dans le système lapin/souris. Perper (373) prépare différents lots de sérum anti-rat et constate que l'utilisation d'adjuvant n'augmente pas la toxicité des sérums anti-thmocytes. Des lésions histologiques sont notées après l'utilisation de lots de sérums anti-cellules spléniques produits à la fin de la période d'immunisation.

Koumans (248) rapporte que les sérums préparés avec l'adjuvant de Freund sont très toxiques en particulier pour le foie lors de leur administration prolongée chez le cobaye. Cela serait dû à une production excessive d'anticorps non spécifiques. Mais Perper (373) souligne que ceci est peut-être favorisé par l'utilisation de fortes doses de cellules associées à l'adjuvant de Freund (alors que l'adjuvant permet d'utiliser de petites doses). De plus l'expérimentation de Koumans utilise des cobayes ; on connaît la sensibilité de ces animaux à l'adjuvant de Freund.

Le fait demeure cependant qu'il est pratiquement impossible d'extrapoler les méthodes et les résultats obtenus chez l'animal d'une d'extrapoler les méthodes et les résultats obtenus che zl'animal d'une espèce donnée à une autre.

Ces arguments expérimentaux orientent tout de même différents auteurs dont perper (373) vers le protocole suivant pour le cheval :

— immunisation par des thymocytes sans adjuvant en n'utilisant que les premiers lots de sérum obtenu. C'est la méthode décrite en 1966 par Levey et Medawar (274) ; elle nécessite une grande quantité d'antigène.

— l'adjuvant permet de prolonger l'immunisation et d'utiliser moins de cellules sans augmenter la toxicité en particulier pour les premiers lots de sérum.

— les globulines antithymocytes étudiées ici sont préparées suivant les mêmes principes. L'adjuvant est injecté une seule fois au début de l'immunisation du cheval. Celle-ci peut être poursuivie pendant au moins un an.

CHAPITRE II

LA TOLÉRANCE AUX GLOBULINES ANTITHYMOCYTES

I. — LES DONNEES CLINIQUES.

A) *TOLERANCE LOCALE.*

Les injections intramusculaires de G.A.T. sont en général douloureuses comme en témoigne la lecture des observations 1, 2, 3 et 4 qui concernent des malades ayant reçu les globulines par voie intramusculaire. Sur 150 injections pratiquées, 58 se sont révélées douloureuses et parmi celles-ci 11 provoquèrent une réaction inflammatoire locale avec œdème et érythème qui persista 12 à 24 h suivant les cas.

La marche cependant n'a jamais été gênée de façon franche et les injections furent poursuivies.

Il faut remarquer que ces douleurs peuvent être très vives surtout au début du traitement et qu'elles s'estompent en général après le 15^{me} jour. Leur horaire aussi est très particulier ; elles apparaissent environ 2 à 8 h après l'injection et ne persistent que très rarement après la 24^{e} heure.

La réaction inflammatoire locale nous a paru moins fréquente et moins marquée avec la G.A.T. qu'avec la G.A.L. utilisée au cours des années précédentes. Mais cela n'est pas significatif en raison du petit nombre de cas.

La voie intramusculaire a été utilisée comme relais de la voie intraveineuse chez deux autres malades (Obs. 5 et 7), la globuline fut dans les deux cas bien tolérée.

La tolérance locale de la G.A.T. est donc dans l'ensemble assez bonne au début du traitement, les injections étant douloureuses 1 fois sur 3. Seulement 3 de nos malades (Obs. 1, 2 et 3) ont reçu la G.A.T. par voie intramusculaire au début du traitement, les autres ont bénéficié des avantages de la voie intraveineuse.

La plupart des sérums antilymphocytaires provoquent des douleurs aux points d'injection plus ou moins importantes suivant les lots utilisés : Doak (134) utilisant un sérum équin préparé à partir de cellules spléniques, çonstate une mauvaise tolérance dans 90 % des cas. En effet, seulement deux malades sur dix peuvent supporter la totalité des injections prévues pendant les trois mois du traitement. D'autres auteurs constatent que ces injections sont mieux tolérées mais souvent douloureuses (Starzl, 459 ; Woodruff, 525 ; Monaco, 333 ; Kashiwagi, 241 ; Traeger, 486). Dans certains cas la tolérance est bonne : Shorter (441) utilise un sérum équin antithymocyte ; d'autres comme nous l'avons déjà signalé, sont très satisfaits du

sérum de lapin (110, 113, 177).

Enfin, selon nous, mais cela n'est encore qu'une impression, la globuline antithymocyte paraît mieux tolérée que la globuline antilymphocyte que nous avons utilisée depuis 1968 et que nous employons encore. Nous n'avons jamais constaté avec la G.A.T. les placards érythémateux cartonnés et très douloureux que nous observons avec certains lots de G.A.L. lors des injections intramusculaires.

Le mécanisme de ces phénomènes d'intolérance locale n'est pas bien connu (194) ; on pense que les anticorps injectés sont responsables des signes observés. L'injection de préparations purifiées d'IgG entraîne les mêmes réactions alors que l'injection d'un sérum hétérologue d'un même animal, mais non immunisé, ne les produit pas.

B) *TOLERANCE GENERALE.*

Diverses réactions générales peuvent être observées au cours de l'administration du G.A.T. par voie I.M. ou par voie I.V.

1) **La fièvre** est le symptôme le plus souvent observé. Elle peut être isolée ou associée suivant son importance à des frissons. Elle survient en général 4 à 8 heures après l'injection. Cette ascension thermique est toujours progressive et atteint son maximum vers la 8^{e} ou la 10^{e} heure. Ce caractère permet de la distinguer d'une fièvre ayant une autre origine.

De la lecture de nos observations on peut retenir les faits suivants :

★ *Dans le groupe I* des malades transplantés, recevant donc des corticoïdes en général à la dose de 1/2 mg/kg on a noté :

— sur 150 injections I.M. de G.A.T. pratiquées chez les 4 premiers patients :

- 33 poussées fébriles dépassant 38°
- dont 10 ont dépassé 39°.

Le pourcentage des injections I.M. responsables d'une poussée thermique est donc égal à **22,2 %.**

— D'autres malades ont reçu d'abord des injections I.V. de G.A.T. (Obs. 5, 6, 7, 8, 9, 10 et 11).

Sur un total de 219 injections pratiquées par cette voie nous avons constaté 17 réactions fébriles dépassant 38°.

Le pourcentage des réactions fébriles par rapport au nombre d'injections est donc de **7,7 %.**

★ *Dans le groupe II* des malades non transplantés recevant la G.A.T. seule sans l'appoint des corticoïdes ni de l'azathioprine, 44 injections ont été pratiquées et 24 réactions fébriles observées. Le pourcentage est ici égal à 54 %.

Ces chiffres ne sont pas significatifs en particulier pour le 2^{e} groupe car le nombre de malades étudiés est insuffisant, cependant ils confirment ce que d'autres ont constaté, à savoir :

— les injections de globulines hétérologues entraînent assez souvent des poussées fébriles (459, 486, 134). Elles sont constatées surtout pendant les trois premières semaines du traitement ;

— l'association de corticoïdes permet une meilleure tolérance (28, 490) ;

— la voie I.V. est mieux tolérée, si la technique de perfusion est correcte. En effet sur 219 perfusions de G.A.T. 7 % seulement ont entraîné des réactions fébriles dans le groupe des malades transplantés. Dans le groupe II le pourcentage est de 54 % mais sur 4 malades, 2 se sont immunisés et aucun ne recevait de corticoïdes.

Aainsi, la voie I.M., par les importantes réactions qu'elle peut entraîner aux points d'injection, est responsable sans doute d'un plus grand nombre de poussées fébriles qui associées aux douleurs locales aggravent l'inconfort du malade.

La voie I.V. n'a pas ces inconvénients mais elle nécessite le recours à une veine de gros calibre afin d'éviter les réactions locales d'intolérance parfois constatées avec des veines trop superficielles.

D'autres équipes ont recours depuis quelques années à la voie I.V. qui permet semble-t-il une meilleure tolérance et l'administration de plus fortes doses de globulines (170, 171, 382, 476, 482, 486, 493).

2) **Les autres signes d'intolérance générale.**

Les autres incidents constatés sont plus rares mais ils doivent être bien connus car certains d'entre eux peuvent être graves.

— INCIDENTS D'HYPOTENSION ARTERIELLE.

Nous les avons observés 3 fois chez nos malades transplantés (Obs. 1, 2 et 11) et 1 fois dans le deuxième groupe de patients.

★ *Dans le groupe I,* l'hypotension constatée n'a jamais été importante (amplitude manométrique 1 à 2 cm de mercure) mais s'associait à une réaction générale d'intolérance.

— Dans un cas (Obs. 1) on notait une hypotension, une poussée thermique à 39°, des frissons, une gêne respiratoire, une éruption urticarienne, des arthralgies et des signes inflammatoires sévères au point d'injection.

Ce malade s'est sans doute immunisé contre la globuline hétérologue, il s'agissait d'une 2e transplantation et des G.A.L. avaient été utilisées lors de la première greffe deux années auparavant.

— Dans deux autres cas (Obs. 2 et 11) le tableau évoqua un accident pulmonaire grave en raison de l'apparition d'une cyanose avec gêne respiratoire ,angoisse et oppression thoracique. Devant la crainte d'accidents emboliques un traitement anticoagulant a été prescrit.

Ces deux incidents sont survenus précocement l'un au 4e jour (Obs. 11), l'autre au 10e jour (Obs. 2).

★ *Dans le groupe II*, deux cas d'hypotension artérielle ont été observés.

— Dans un cas (Obs. 14) l'hypotension fut modérée et survint 1/2 heure après la 1re injection associée à une poussée thermique, des frissons et une éruption. Elle ne s'est plus reproduite.

— Dans un autre cas (Obs. 15) la première injection fut aussi très mal tolérée et l'hypotension artérielle constatée d'une amplitude manométrique égale à 4 cm de mercure. Cet accident nécessita l'injection de 200 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone et une transfusion de 500 ml de sang total. Cette malade toléra très mal les perfusions de G.A.T., 3 autres incidents d'hypotension artérielle furent notés, moins sévères mais qui obligèrent à interrompre le traitement.

Ainsi en dehors de cette dernière observation nous n'avons jamais constaté d'hypotension artérielle sévère.

— MODIFICATION DU RYTHME CARDIAQUE.

Le pouls s'est en général accéléré d'environ 20 % du rythme initial après chaque injection de G.A.T. au cours des premières semaines. Ces variations étaient souvent parallèles à celles de la température.

De nombreux électrocardiogrammes ont été pratiqués dans les suites de la transplantation, aucun trouble du rythme imputable à la G.A.T. n'a été observé.

Cependant il faut signaler (Obs. 15) une bradycardie sinusale inexpliquée et constatée chez une malade au cours d'une hypotension artérielle. Cet incident ne s'est plus reproduit.

— REACTIONS URTICARIENNES.

★ Dans le groupe de malades transplantés 2 malades présentèrent des manifestations de ce type. Dans un cas (Obs. 1) cette éruption survenue au 27e jour accompagnait la réaction de type anaphylactique qu'a présenté le malade (figure 3). Dans un autre cas, il s'est agi d'une éruption fugace survenant le 42e jour. La G.A.T. étudiée n'était plus utilisée.

★ Dans le groupe des malades non transplantés une éruption de type urticarien a été observée chez trois des quatre patients traités.

— Dans 2 cas (Obs. 12 et 13) elle nous a paru témoigner de l'immunisation des malades contre la globuline. En effet les signes associés et le délai d'apparition par rapport au début du traitement sont des arguments importants en faveur de cette hypothèse (voir Fig. 18 et 20).

— Dans un autre cas (Obs. 14) une réaction d'intolérance générale fut observée au début du traitement associée à une éruption (Fig. 23).

— REACTIONS DOULOUREUSES ARTICULAIRES.

Au cours de l'administration de G.A.T., des arthralgies ont été constatées chez 2 malades, associées à une éruption urticarienne, de la fièvre et des frissons (Obs. 1 fig. 3 et obs. 13 fig. 20).

Il s'agit de 2 malades qui se sont immunisés contre la globuline hétérologue.

— AUTRES INCIDENTS POSSIBLES.

— *une éruption purpurique* peut être observée lorsque les G.A.L. sont utilisées à fortes doses ou lorsque le sérum est très thrombopéniant. C'est dire l'intérêt du contrôle régulier du nombre des plaquettes.

Nous n'avons jamais constaté une telle complication aux doses employées.

— *une maladie sérique* a pu être observée dans certains cas (77, 490). Elle est caractérisée par l'apparition d'une fièvre persistante avec myalgies et arthralgies ; le tableau s'améliore après l'arrêt des injections.

Nous n'avons jamais observé une pareille complication.

C) *EN CONCLUSION.*

On peut dire que la tolérance aux globulines antithymocytes est dans l'ensemble bonne. En particulier lorsqu'il s'agit de malade recevant d'autres immunosuppresseurs tels que les corticoïdes et l'azathioprine.

— La voie I.V. permet d'administrer les globulines sans courir le risque des réactions douloureuses locales toujours désagréables quelle que soit leur intensité. De plus il semble que les injections I.M. soient mieux tolérées après 2 ou 3 semaines de traitement par voie I.V. Les réactions les plus violentes sont en effet plus souvent constatées au début du traitement.

— Certaines réactions d'intolérance sans être dramatiques sont parfois sévères mais elles ont toujours bien réagi à la thérapeutique entreprise. Leur apparition au début du traitement impose une surveillance médicale étroite par une équipe entraînée.

— Enfin certains signes doivent être recherchés systématiquement car ils témoignent dans un certain nombre de cas d'une réaction d'immunisation contre les protéines hétérologues. Ce sont les arthralgies, un urticaire, des éruptions diverses, des poussées thermiques plus marquées ou des signes sévères d'intolérance locale.

II. — LES DONNEES BIOLOGIQUES

Les modifications biologiques constatées ont été rapportées de façon détaillées pour chaque observation. Une étude analytique permet de retenir les faits suivants concernant les effets immédiats des G.A.T.

A. — EFFETS HEMATOLOGIQUES

1. - **La série rouge.**

L'absence de toxicité des G.A.L. pour la série rouge est bien connue et signalée par tous les auteurs.

Dans le groupe de nos malades transplantés la série rouge s'est toujours corrigée après la transplantation de façon plus ou moins rapide suivant la fonction du rein.

Dans le deuxième groupe de patients l'un d'entre eux (Obs. 15) a présenté une anémie importante au décours d'un accident d'hypotension artérielle. Cela n'a pas reçu d'explication, il faut dire que la numération globulaire n'avait pas été contrôlée. La recherche de signes d'hémolyse récente était difficile en raison du contexte clinique et biologique. Nous n'avons pas décelé d'anticorps antiérythrocytaires.

Cette observation mérite une remarque supplémentaire. En effet des accidents d'hémolyse aiguë ont été observés, quoique très rarement, par le groupe du Professeur Trager lors de l'utilisation de fortes doses de G.A.L. Les tests de Coombs ont toujours été négatifs mais des anticorps incomplets ont pu être détectés sur les hématies des malades en pratiquant un test de Coombs indirect avec des anti IgG de cheval. Cet examen serait positif dans un certain nombre de cas dès le 10^{e} jour du traitement, sans qu'il y ait obligatoirement de signes d'hémolyse.

Nous pouvons donc retenir l'absence de toxicité de la G.A.T. pour la série rouge en sachant que quelques exceptions ont été signalées.

2. - **La série blanche.**

L'effet hématologique immédiat de l'injection des G.A.T. a été analysé chez tous nos malades. Nous n'avons pas étudié parallèlement un lot témoin, mais cela a été fait par d'autres (490) dans les mêmes conditions.

a) *Le nombre des leucocytes totaux* augmente de façon variable mais quasi constante après chaque injection chez tous nos malades transplantés.

b) *Les polynucléaires neutrophyles* voient ainsi leur taux passer de 70 à 95 %.

Cette leucocytose à polynucléaires neutrophiles s'observe surtout pendant les 15 premiers jours ; elle tend à disparaître ensuite.

Elle est parfois très importante (20 à 30 000 - Obs. 1, 2, 3, 5, 6, 9). Son maximum est atteint environ 12 à 18 h après l'injection comme l'indiquent les figures 9, 11 et 13 des observations 5, 6 et 7.

Les malades du groupe II ne présentent pas de telles modifications des leucocytes. Des variations discrètes sont notées au cours des contrôles pratiqués pendant les 24 heures qui suivent l'injection, mais l'élévation du nombre de leucocytes est inconstante, discrète et transitoire (Fig. 21 et 23 des obs. 13 et 14).

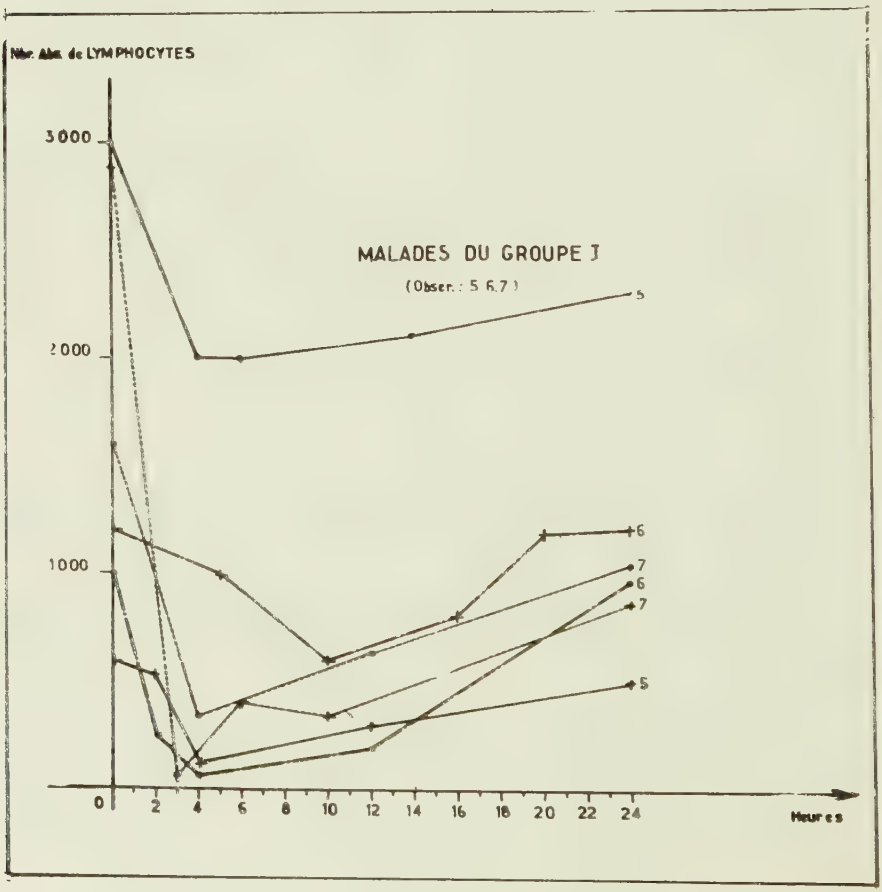
c) *Le nombre absolu de lymphocytes.*

Une lymphopénie au contraire est régulièrement notée après les injections de G.A.T.

- **Caractères de la lymphopénie observée dans notre groupe de malades.**

Chez tous les malades qui ont subi des contrôles hématologiques rapprochés au cours des 24 heures qui ont suivi l'injection, une lymphopénie franche a été notée, aussi bien dans le groupe I (Fig. 26) que dans le groupe II (Fig. 27).

FIGURE 26



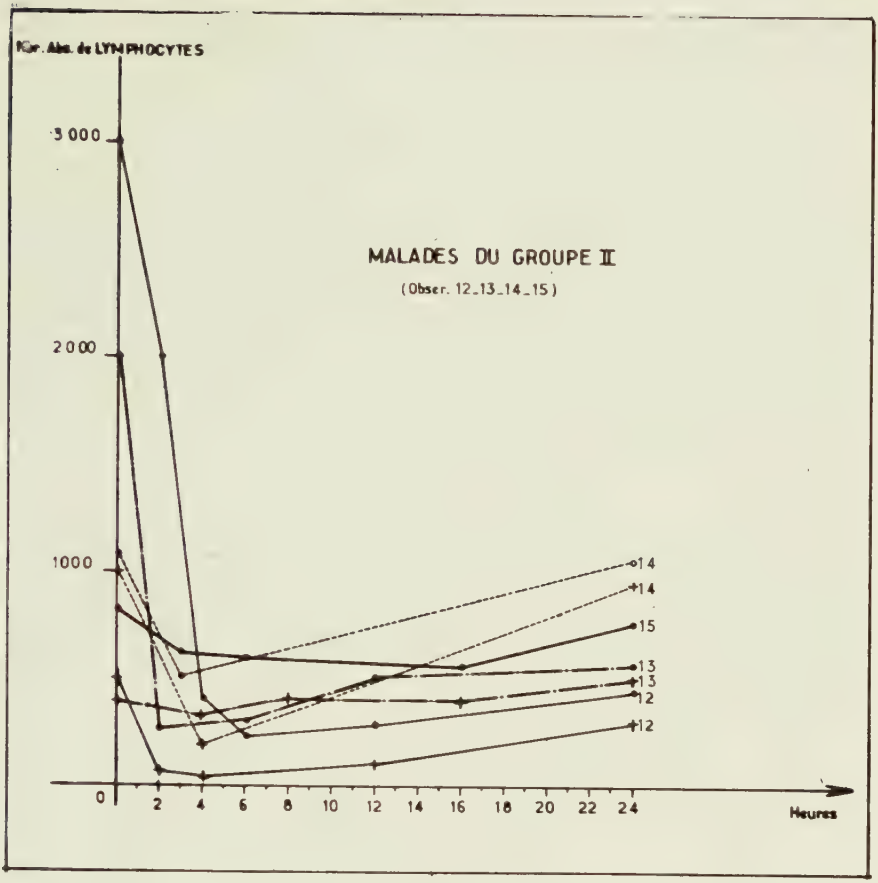


FIGURE 27

Cette lymphopénie est précoce, elle est constatée dès les premiers contrôles pratiqués 2 h et 4 h après l'injection où elle atteint d'emblée son niveau le plus bas qui peut être voisin de zéro. Elle se corrige progressivement en 24 h dans la plupart des cas. Cela explique qu'elle puisse passer inaperçue si des numérations répétées ne sont pas pratiquées au moins 1 fois au cours du traitement.

En effet la lecture de la courbe du nombre absolu de lymphocytes réalisée en tenant compte des numérations pratiquées avant l'injection (Cf. nos observations) ne renseigne pas toujours sur l'importance et la fréquence de la lymphopénie.

— elle est absente dans 1 cas (Obs. 1) et préexistante dans 2 cas (Obs. 14 et 15) ;

— dans les autres observations elle est constatée soit au début du traitement (Obs. 4, 6, 10, 11), soit après un délai de 10 à 15 jours (Obs. 2, 3, 5, 7, 8, 9) ;

— la durée de la lymphopénie est variable. En général elle disparaît lorsque les injections de G.A.T. sont espacées. Elle peut être très brève (Obs. 5, 10, 11) ou prolongée, supérieure parfois à 30 jours (Obs. 2, 3, 4, 8 et 9).

- **Caractères de la lymphopénie observée dans d'autres groupes.**

Chez l'homme la lymphopénie induite par les injections se sérums antilymphocytaires semble inconstante et transitoire si on compare les résultats rapportés par les différents groupes (28).

Pour Starzl (455) l'utilisation de plus fortes doses de G.A.L. entraînerait plus souvent une lymphopénie franche avec des sérums équins anti-rate. Monaco (333) obtient le même résultat avec un sérum de lapin. Doak (134) l'observe aussi bien avec un sérum équin anti-rate qu'avec un sérum équin antithymus chez tous ses malades malgré les petites doses utilisées (1 à 2 ml/24 h par voie I.M. sans doute en raison d'une mauvaise tolérance locale). Cet auteur signale que certains de ses malades ne recevant pas de G.A.L. mais simplement de l'azathioprine et des corticoïdes présentent aussi une lymphopénie.

Traeger (490, 493) et Shorter (441) n'obtiennent pas de lymphopénie prolongée franche et constante au cours des traitements prescrits chez les malades transplantés. Cependant si elle ne persiste pas 24 heures après l'injection cette lymphopénie est assez régulièrement retrouvée par Traeger dans les heures qui suivent son administration. Lorsque la globuline est prescrite par voie I.V. la lymphopénie constatée serait plus profonde.

- **Signification de la lymphopénie = Données de l'expérimentation animale.**

L'injection chez l'animal des sérums antilymphocytaires entraîne des modifications des tissus lymphoïdes et aboutit à une dépression des réactions immunitaires.

La lymphopénie est l'expression la plus évidente de l'action des S.A.L. sur les lymphocytes circulants.

☉ *Les caractères de cette lymphopénie* ont bien été décrits chez la souris par Gray et Monaco (181), Denman (124), Nagaya (225), Rule (423), Taub (468, 470), Harris (197) et Bach (198) ; chez le rat par Agnew (3), Aschkenasy (21), Jeejeebhoy (229, 234), Denman (122) et Saks (426) ; chez le chien par Clunie (105), Dormont (136, 137), Du Bernard (139), Miale (310), Lawson (263, 265) et Pichlmayr (378, 379) ; chez le singe par Balner (46), Betel (67), Lance (259).

☉ *Les doses de G.A.L. utilisées chez l'animal sont beaucoup plus fortes que celles utilisées chez l'homme ;* la lymphopénie observée est plus profonde (Monaco, 328) et très précoce si l'injection est faite par voie intraveineuse.

— Sa durée est aussi plus longue que chez l'homme. Chez la souris elle peut persister jusqu'à deux semaines avec certains sérums après une seule injection (Taub, 470).

— Cette lymphopénie chez la souris persisterait pendant deux semaines après l'arrêt du traitement (Gray, 181). Nous avons observé, au contraire, chez l'homme (Obs. 6, Figure 10) une lymphocytose immédiate succéder à une lymphopénie franche après l'arrêt de la G.A.T.

Même chez l'animal, lorsque les injections se poursuivent, on constate assez souvent une correction progressive du nombre absolu de lymphocytes (100, 108, 524). Cela évoque une réponse humorale de l'animal produisant des anticorps dirigés contre le S.A.L. reçu. Ce phénomène doit certes jouer un rôle puisque Denman obtient une lymphopénie plus profonde chez les animaux préalablement rendus tolérants à la globuline hétérologue injectée (122). Mais d'autres auteurs ont montré que chez l'animal la lymphopénie pouvait être maintenue si le traitement était poursuivi à de fortes doses (426, 328, 378, 423).

— Donc l'importance de la lymphopénie dépend le plus souvent chez l'animal de la dose de sérum injectée.

⊙ *Les sérums antilymphocytes sont bien responsables de la lymphopénie* puisque le sérum hétérologue non immum n'est pratiquement pas lymphopéniant (229, 235) — (Seul le sérum normal de lapin l'est légèrement) — (249) et que la lymphopénie est observée même si l'animal a été surrénalectomisé (Woodruff, 534, 535 et Levey, 274).

⊙ *Les anticorps du sérum qui provoquent la lymphopénie pourraient agir par cytotoxicité* puisque chez l'animal traité le nombre de lymphocytes morts retrouvés dans le canal thoracique est élevé (3) et que chez l'homme l'élimination d'acide urique dans les urines s'accentue pendant le traitement (333).

Mais ces anticorps seraient tout de même différents, au moins partiellement, des anticorps cytotoxiques et agglutinants dosés dans les lots de sérum (229). Cette activité lymphopéniante des S.A.L. ne peut être supprimée que par l'absorption du sérum par des quantités importantes de lymphocytes (181).

De plus, cette lymphopénie pour se manifester nécessite sans doute la présence de complément. En effet, des souris traitées par un S.A.L. de canard (incapable de fixer le complément de mammifères) ne présentent pas de lymphopénie (468, 470).

— Les cellules macrophages et le système réticulo-endothélial jouent aussi un rôle important dans la genèse de la lymphopénie (Harris et Najarian, 197) ; mais nous arrivons là au niveau du mécanisme d'action des G.A.L. Ceci fait l'objet d'un chapitre particulier.

— Enfin, comme nous le verrons plus loin, la qualité de la lymphopénie renseigne, bien que de façon infidèle, sur la qualité de l'immunodépression.

3) **Les plaquettes.**

La thrombopénie est sans doute le principal effet toxique des sérums antilymphocytaires car elle oblige, dans un certain nombre de cas, à diminuer la posologie chez l'homme.

a) LES FAITS.

L'analyse de nos observations fait ressortir les faits suivants :

— Aux doses utilisées la G.A.T. n'a jamais entraîné de thrombopénie dans le groupe II des malades non transplantés.

Dans trois autres observations, non rapportées ici mais qui s'intégreraient dans ce groupe, nous n'avons pas constaté d'effet thrombopéniant.

— Dans le premier groupe de malades traités au cours d'une transplantation rénale, une thrombopénie franche a été notée à plusieurs reprises.

b) REMARQUES PRELIMINAIRES.

Quelques remarques s'imposent avant d'analyser l'effet thrombopéniant des G.A.T. chez les transplantés.

— Les facteurs pouvant être responsables d'une diminution du nombre de plaquettes sont nombreux, complexes, souvent associés et difficiles à identifier chez de tels malades, en particulier dans les suites opératoires qu'elles soient troublées ou non.

— Un chute isolée du nombre des plaquettes doit bien sûr faire penser à un effet thrombopéniant possible du sérum surtout lorsque celle-ci survient au décours des injections de globulines. Cependant, dans les jours qui suivent l'intervention, des modifications de la crase sanguine peuvent être observées avec parfois des signes biologiques qui évoquent une coagulopathie de consommation et que certains attribuent à des phénomènes de rejet (42 bis).

Pour savoir si la thrombopénie observée est en rapport avec la G.A.T., on peut pratiquer des tests in vitro ; ils permettent d'argumenter le raisonnement. Ils sont très précieux (Kamoun, 240), mais leur réalisation est souvent difficile en particulier dans notre groupe et dans le cadre de l'urgence.

Il est alors légitime, selon nous, d'hésiter à avoir recours à l'héparine pour traiter un « syndrome de C.I.V. probable » dans lequel l'un des principaux signes, la thrombopénie, est peut-être secondaire à la toxicité des globulines hétérologues ou à une autre cause — une hémorragie massive par exemple — comme l'illustre une de nos observations (Obs. 6).

L'héparine ne ferait alors qu'augmenter les risques de saignement créés par la thrombopénie si celle-ci était due au sérum, ou l'hémorragie déjà existante si la consommation des facteurs de la coagulation était plus extravasculaire qu'intravasculaire !

L'intérêt théorique de l'héparine est indiscutable non pas dans la prévention du rejet, mais dans l'atténuation de ses conséquences dont la plus grave est sans doute la production de fibrine. Les arguments expérimentaux qui le prouvent sont nombreux (Vassali, 502 ; Simpson, 447 et Mac Donald, 288).

Cependant, son emploi n'est pas sans danger, même chez l'animal, au cours des transplantations rénales (Shehadeh, 438).

Nous pensons que des modifications de la crase sanguine pouvant évoquer une coagulopathie de consommation s'observent parfois en dehors même des C.I.V., en particulier chez des malades qui présentent un syndrome hémorragique grave et qui ont reçu de nombreuses transfusions ou lorsque de surcroît la globuline antilymphocytaire utilisée a un effet thrombopéniant.

Nous essayons donc chaque fois que le recours à l'héparine semble s'imposer (en raison d'un rejet aigu par exemple avec signes biologiques de C.I.V. même discrets) d'éliminer d'abord l'existence d'un accident hémorragique, digestif en particulier, ensuite la responsabilité des globulines hétérologues.

Pour cela, le seul moyen possible et le moins dangereux pour le malade est l'arrêt des perfusions de G.A.T. ou leur espacement.

— Enfin, dans certains cas la thrombopénie semble s'expliquer par la dépression médullaire globale provoquée par l'azathioprine. Certains auteurs utilisant l'azathioprine seule pour le traitement de neuropathies multiples signalent ce risque (Yuill, 536 bis).

c) DISCUSSION DES OBSERVATIONS.

Seuls nos malades transplantés ont présenté une thrombopénie plus ou moins sévère. Sur 11 malades traités par la G.A.T. le nombre des plaquettes est resté stable dans trois cas seulement (Obs. 1, 8 et 10). Il a augmenté dans un cas (Obs. 9) et diminué dans les autres cas de façon plus ou moins importante.

Une thrombopénie vraie (nombre de plaquettes $<$ 150 000) a été constatée cinq fois (Obs. 2, 3, 5, 6 et 11).

☆ *La responsabilité de la G.A.T. dans l'apparition de la thrombopénie n'est retenue avec certitude que dans un cas (Obs. 11).*

Il s'agit d'un enfant de onze ans, pesant 23 kg et recevant 10 ml de G.A.T. tous les jours par voie I.V. Aucun incident hémorragique n'a été constaté ; le nombre de plaquettes a augmenté le 15e jour après la réduction de la posologie des G.A.T.

Il faut noter que chez cet enfant un traitement anticoagulant par l'héparine en injection continue avait été entrepris dès le 4e jour (voir Obs. 11, Figure 17).

☆ *Dans deux autres observations la responsabilité des G.A.T. peut être discutée* (Obs. 2 et 3).

Il s'agit de deux malades transplantés le même jour avec les reins d'un donneur en état de coma dépassé. La reprise de la diurèse

a été très tardive (35e et 40e jours), une thrombopénie sévère a été notée chez ces deux malades entre le 15e et le 30e jours après la greffe.

L'examen des figures 4 et 5 montre que pendant cette même période les doses d'azathioprine tolérée par la moelle étaient minimes. Une leucopénie a été observée et dans un cas, la prise d'azathioprine interrompue pendant quelques jours (Fig. 5).

Un myélogramme a été pratiqué chez ces deux patients, objectivant le blocage de la maturation dans la série granuleuse (voir Obs. 2 et 3).

Ainsi ☆ dans un cas (Obs. 2) la thrombopénie survenant chez une malade soumise à un traitement anticoagulant par l'héparine s'est corrigée après la diminution des doses d'azathioprine imposée par la baisse parallèle du nombre des leucocytes.

Les injections de G.A.T. ont été poursuivies.

☆ dans l'autre cas (Obs. 3), la dépression médullaire due à l'azathioprine était encore plus évidente ; la thrombopénie s'est corrigée après sa suppression et la diminution des doses de G.A.T.

— Cette responsabilité, au moins partielle, de l'azathioprine dans la genèse de la thrombopénie observée chez ces deux malades anuriques ne peut pas être affirmée avec certitude. On peut même en douter car il est démontré que l'insuffisance rénale ne modifie pas la tolérance hématologique de cette médication (Bach, 29, 30). Les hypoplasies médullaires précoces seraient en rapport avec un trouble du métabolisme chez les patients avant sa prescription (Bach, 30). Nous ne nous sommes pas livrés à ces explorations mais la concordance d'un certain nombre de faits est troublante.

☆ *Le quatrième cas de thrombopénie* concerne un malade qui 41 jours après la transplantation présente une chute brutale du nombre des plaquettes et des modifications de la crase sanguine pouvant évoquer une C.I.V. (Obs. 5). Le lendemain, des signes de rejet aigu sont observés et, sous corticothérapie, la fonction du transplant s'améliore, la crase sanguine se normalise en 48 heures ainsi que le nombre de plaquettes.

La G.A.T. n'est certainement pas en cause dans cette observation.

☆ *Le cinquième cas de thrombopénie* concerne un malade dont les suites opératoires furent compliquées par des accidents hémorragiques répétés et massifs (Obs. 6).

Chez ce malade, un traitement anticoagulant par l'héparine a été entrepris dès la transplantation en raison du risque de thrombose veineuse. Un syndrome biologique de C.I.V. fut constaté dès les premiers jours, associé à un état de choc sans signes nets d'hémorragie.

En fait, le troisième jour la réintervention permit de faire l'hémostase au niveau de la loge lombaire, mais aux 16e et 32e jours, deux nouvelles interventions s'imposèrent devant des ulcus duodénaux hémorragiques (voir figure 10). On peut remarquer dans cette observation que le nombre de plaquettes tend à s'élever entre chaque intervention. On retrouve un chiffre normal vingt jours après la troisième intervention.

— La posologie des G.A.T. est d'abord modérée ; elle devient égale à 10 ml/24 h lorsque la corticothérapie est interrompue. En raison de la persistance de la thrombopénie, du syndrome hémorragique et de l'apparition d'un syndrome infectieux avec leucopénie les injections de G.A.T. sont suspendues le 23e jour.

Nous pensons que dans cette observation les accidents hémorragiques gravissimes survenus dès les premiers jours, sont responsables des modifications importantes observées au niveau de la coagulation (voir Obs. 6). Certes, la G.A.T. pourrait être rendue responsable de la thrombopénie mais dans ce cas, il faudrait admettre que le lot de sérum utilisé est particulièrement thrombopéniant même pour de pareilles doses et dès les premières injections. Ceci est en contradiction avec les différents tests pratiqués et avec les constatations faites lors de son utilisation chez d'autres malades.

d) CONCLUSION.

La G.A.T. utilisée peut être responsable de l'apparition d'une thrombopénie chez les sujets traités, en particulier lorsque de fortes doses sont administrées comme nous l'avons rapporté dans une observation (Obs. 11).

A la posologie prescrite nous n'avons jamais eu à déplorer d'incidents en rapport avec cet effet toxique du sérum. Une surveillance étroite est cependant nécessaire afin de prévenir les complications et de mieux interpréter les éventuels troubles de la coagulation.

Ainsi, comme le montrent les divers examens pratiqués pour chacun de nos malades, la coagulation ne peut être perturbée par les G.A.T. que par leur effet thrombopéniant. Cette action serait moins fréquente lorsque les malades ont préalablement subi une splénectomie (Deodhar, 126).

L'utilisation pour la production de S.A.L. d'un antigène non contaminé par les plaquettes réduit de façon importante cet effet toxique du sérum sans le supprimer totalement (Woiwod, 519).

L'effet thrombopéniant est sans doute dû à des anticorps. On sait qu'il existe des antigènes communs entre les lymphocytes et les plaquettes ; donc une immunisation croisée est possible (Dormont, 138).

B. — EFFETS SUR LA MOELLE OSSEUSE

Un myélogramme a été pratiqué avant et après traitement chez la plupart de nos malades :

— 10 sur 11 parmi ceux du groupe I

— 2 sur 4 parmi ceux du groupe II.

Les modifications enregistrées dans le groupe des malades transplantés ne peuvent pas nous renseigner sur l'effet de la G.A.T. car ces patients reçoivent en même temps d'autres immunodépresseurs.

— En effet des signes d'atteinte toxique de la série granuleuse sont notés dans six cas (Obs. 2, 3, 4, 6, 8 et 10) avec blocage de la maturation dans trois cas (Obs. 2, 6 et 6) chez des malades qui ont présenté une leucopénie sévère. L'azathioprine est certainement responsable de ces modifications.

— Dans les autres cas, la moelle est active, et présente une hyperplasie de la série rouge comme cela est habituel après toute transplantation rénale.

La diminution des cellules lymphoïdes est constatée dans plusieurs cas mais elle peut être due à l'azathioprine.

Nous n'avons pas constaté d'éosinophilie nette sur les lames examinées ni d'augmentation du nombre de mégacaryocytes.

Dans le deuxième groupe de malades aucune modification pouvant être mise sur le compte de la G.A.T. n'a été observée (Obs. 14 et 15).

Les constatations faites par d'autres groupes sont aussi peu significatives du moins en ce qui concerne la morphologie des éléments médullaires. Les S.A.L. seraient en fait capables de transformer le comportement immunologique des lymphocytes médullaires. Nous reviendrons sur ce point à propos du mode d'action des globulines hétérologues (Jeejeebhoy, 232).

Traeger (490) constate dans trois cas une plasmocytose et dans deux autres cas une éosinophilie franche.

L'hyperplasie de la série rouge est signalée par Lance (255). D'autres auteurs remarquent une dépletion de la lignée lymphoïde chez l'animal traité : Baroni (52), De Meester (120) et Taul (470) chez la souris ; Denman (122, 124) chez le rat.

C. — EFFETS SUR LES ORGANES LYMPHOIDES

Nous n'avons pas eu la possibilité d'étudier l'effet des G.A.T. sur les différents organes lymphoïdes.

1) **Chez l'homme.**

Cette étude est en effet difficile à réaliser ; seuls les ganglions lymphatiques peuvent être prélevés à l'occasion d'éventuelles réinterventions.

Traeger (490) utilisant un sérum équin antilymphocytaire (canal thoracique), a pu faire chez 11 malades les constatations suivantes :

— Dans un cas, aucune modification n'est observée.

— Chez deux malades il note une diminution du nombre de plasmocytes et de cellules pyroninophiles. Le nombre et la taille des centres clairs sont également diminués. Ces éléments caractérisent l'activité immunologique du ganglion.

— Chez les huit autres malades, une image de stimulation immunologique est au contraire observée.

2) **L'expérimentation animale.**

Elle devrait nous renseigner de façon précise sur les modifications tissulaires que l'on peu tobserver lorsque les sérums antilymphocytes sont utilisés. E fait, les expérimentations pratiquées ne sont pas toujours concordantes car ici aussi les protocoles d'études, les animaux et les sérums utilisés sont souvent bien différents. Nous allons néanmoins rapporter les principaux faits afin de donner une idée de l'effet des G.A.T. sur les centres lymphoïdes.

Ces travaux expérimentaux ont d'ailleurs permis de mieux connaître les fonctions respectives de ces différents organes dans les phénomènes d'immunité.

• *Effets sur le thymus.*

Sur le plan morphologique les modifications thymiques sont minimes.

Certains auteurs n'ont pas observé d'anomalies, ni chez la souris (Lance, 255 ; Taub, 470 ; Turk, 494), ni chez le chien (Iwasaki, 219).

D'autres ont noté une légère déplétion cellulaire (Aschkenasy, 21 ; Gray, 181 ; Monaco, 331).

Seul Lueker (287) constate une importante déplétion thymique.

Cette déplétion thymique ne serait pas due à un stress. Elle est directement en corrélation avec la déplétion lymphocytaire (Denman, 124).

La déplétion lymphocytaire explique sans doute les modifications observées qui sont parfois contradictoires. En effet, les globulines antilymphocytaires ne pénètreraient pas à l'intérieur des tissus lymphoïdes mais il est acquit qu'elles réagissent d'abord avec les lymphocytes circulants (Levey et Medawar, 274). Les thymocytes présents dans le thymus ne seraient pas atteints (Denman, 123 et Jeejeebhoy, 232).

- *Effets sur la rate.*

La déplétion lymphocytaire constatée au niveau de la pulpe blanche de la rate serait parallèle à l'intensité de la lymphopénie (Taub, 470). Elle touche électivement les zones thymo-dépendantes périartériolaires (Baroni, 52 ; Lance, 235 ; et Turk, 494, 495) ; elle est très précoce.

Une hyperplasie de la glande est par ailleurs constatée avec augmentation du nombre mes cellules réticulaires et des cellules jeunes (124, 470). Le nombre et la taille des centres germinatifs peuvent être augmentés (381) ou diminués (181).

- *Effets sur les ganglions.*

Les modifications observées sont identiques à celles de la rate. La déplétion cellulaire intéresse uniquement les zones thymodépendantes, c'est-à-dire la région paracorticale. L'hyperplasie n'est pas nette.

- *Effets sur les plaques de Peyer.*

Elles seraient aussi déplétées en lymphocytes pour Gray (181). Taub (470) ne constate pas de modifications.

3) **En résumé.**

Les effets de globulines hétérologues sur le système lymphoïde sont donc complexes, ils n'ont été étudiés avec une certaine précision que chez l'animal. Les constatations faites ensuite chez l'homme sont concordantes.

Les globulines entraînent avant tout une déplétion lymphocytaire qui intéresse les lymphocytes circulants.

La déplétion constatée au niveau des organes lymphoïdes semble secondaire. Elle prédomine au niveau des aires thymodépendantes des ganglions lymphatiques et de la rate ; sans doute parce que la recirculation de ces lymphocytes est très rapide.

Le thymus est moins touché par cette déplétion.

Une hyperplasie, sans doute compensatrice, est souvent associée. Elle est caractérisée par la prolifération de cellules réticulaires et de cellules jeunes d'aspect blastique. L'incorporation de la Thymidine tritiée est d'ailleurs souvent augmentée dans les organes lymphoïdes des animaux traités (Denman, 124).

Cette prolifération est responsable d'une hyperproduction de lymphocytes qui tend à compenser la déplétion (Martin, 299).

D. — MODIFICATIONS DES PROTEINES.

L'administration de globulines hétérologues, essentiellement constituées de gamma-globulines de cheval, pourrait modifier la composition des fractions protéiques du plasma. Nous avons déjà signalé la bonne tolérance au niveau des facteurs de la coagulation. Dans chaque observation ont été rapportées les modifications sériques et urinaires décelées.

Pour le groupe des malades transplantés il est difficile, du moins avec les moyens utilisés, de rattacher ces changements à l'action des G.A.T. En effet, ces malades reçoivent d'autres médications (corticoïdes, azathioprine) pouvant perturber le métabolisme des protéines. De plus, les phénomènes immunologiques de rejet peuvent modifier la nature et la répartition des protéines sériques et urinaires.

1. - MODIFICATIONS SERIQUES.

a) **Les faits.**

★ *La protidémie.*

— Dans le groupe I il est difficile de tenir compte du taux des protéines sériques du fait des conditions diététiques particulières. En effet la protidémie n'a pas varié de façon significative chez la plupart des malades. Elle n'a augmenté que dans trois cas (Obs. 1, 2 et 7).

— Dans le groupe II on constate une augmentation très nette de la protidémie (de 10 g/l) chez trois malades (Obs. 12, 13 et 15).

★ *Electrophorèse et immunoélectrophorèse.*

— Dans les six cas, une augmentation modérée du taux des gammaglobulines est notée dans le groupe des malades transplantés.

Ceci se traduit en immunoélectrophorèse par une accentuation de l'arc des IgG constatée pendant les quinze premiers jours. Les tracés se normalisent ensuite (Obs. 1, 5, 6, 7, 8, 9).

Dans un cas (Obs. 1) une accentuation nette de l'arc desα 2 M apparaît au 6^{e} jour. Elle n'est plus retrouvée ensuite (voir figures 28 et 29).

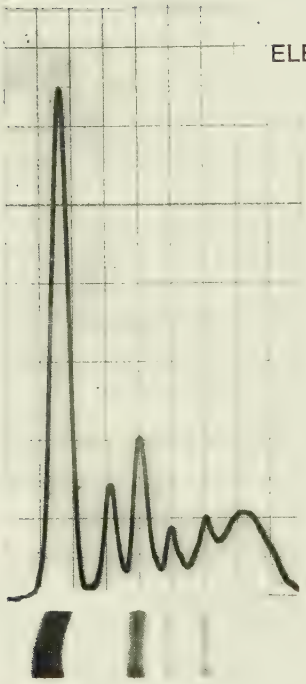
— Dans le deuxième groupe de malades aucune modification significative n'est notée.

b) **L'interprétation.**

L'utilisation d'antisérums spécifiques aurait permis une meilleure analyse de ces changements. L'absence de dosage du complément sérique est certainement une importante lacune. Différents phénomènes peuvent s'imbriquer.

★ *Rôle des injections des G.A.T.*

— L'élévation du taux des gammaglobulines est sans doute en rapport avec les injections de G.A.T. Ceci a déjà été signalé par d'autres (Traeger, 490).



ELECTROPHORESE DU SERUM
— 6me jour après la transplantation .

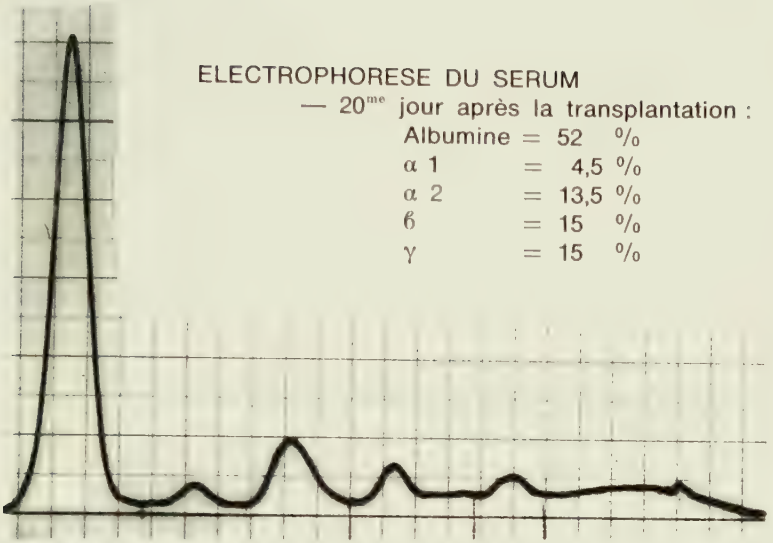
Albumine	= 46	%
α 1	= 5,5	%
α 2	= 14,5	%
β	= 16	%
γ	= 18	%

IMMUNOELECTROPHORESE DU SERUM
(Contre sérum anti humain total BEHRING)

Augmentation de l'arc des α 2 M et des IgG

FIGURE 28

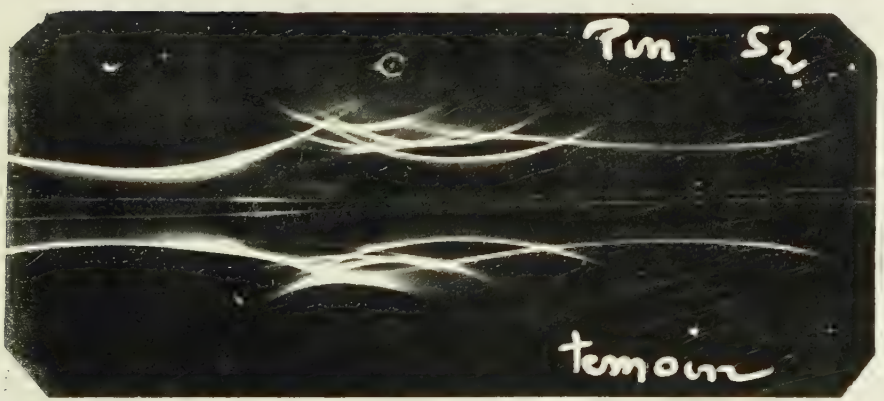
Obs. n° 1



ELECTROPHORESE DU SERUM
— 20me jour après la transplantation :

Albumine	=	52 %
α 1	=	4,5 %
α 2	=	13,5 %
β	=	15 %
γ	=	15 %

IMMUNOELECTROPHORESE DU SERUM
(Contre sérum anti humain total BEHRING)



Normalisation du tracé

FIGURE 29 **Obs. n° 1**

— L'immunisation contre la protéine hétérologue a été constatée chez deux malades transplantés (Obs. 1 et 11) et chez deux patients du groupe II (Obs. 12 et 13). La production d'anticorps antiprotéines de cheval n'a pas entraîné de modifications évidentes des électrophorèses. Sauf peut-être dans un cas (Obs. 1, Fig. 28 et 29), où l'accentuation nette et précoce de l'arc des IgM et des IgG pourrait s'expliquer par le fait que le malade avait déjà reçu des G.A.L. équines à l'occasion d'une première transplantation.

★ *Rôle des réactions de rejets*

— Nous n'avons pas recherché systématiquement les modifications des protéines sériques pendant ces périodes de rejet. Mais il faut savoir que celles-ci peuvent modifier la répartition et la composition des protéines sériques.

— En utilisant des antisérums spécifiques certaines équipes ont précisé différents points.

⊙ Ainsi Bach (41), Carpenter (91), Deodhar (128) et Levine (276) constatent pendant les phénomènes de rejet une diminution des IgG et des IgM.

⊙ Le taux du complément sérique présente aussi des fluctuations pendant ces épisodes. La fraction C' 3 a surtout été étudiée. Pour Levine (276) son taux diminuerait parallèlement à celui des IgM. Shehadeh (437) note une instabilité du complément pendant cette période. Carpenter, chez le rat, trouve une élévation de la même fraction C' 3 pendant les crises (91). Chez l'homme, le même auteur constate, pour neuf transplantations et au cours d'une crise de rejet, une augmentation de C' 3 à son maximum le troisième jour, suivie d'une diminution progressive jusqu'à la troisième semaine. Ces modifications sont significatives car C' 3 est trouvé très stable lors des contrôles pratiqués en dehors des périodes de rejet (91).

⊙ Kano (239) signale l'apparition de facteurs antigammaglobulines pendant les phénomènes de rejet. Il met en évidence un facteur rhumatoïde.

2. - MODIFICATIONS URINAIRES.

a) **Les faits.**

★ *Chez les malades transplantés.*

Une protéinurie a toujours été constatée dans les suites opératoires. Les caractères de cette protéinurie ont été étudiés par l'utilisation lors des immunoélectrophorèses de sérum antihumain total.

⊙ *Son évolution :*

▪ Dans trois cas, la protéinurie a disparu avant la fin du premier mois (Obs. 1, 4 et 11). Ces malades n'ont présenté aucune complication.

▪ Dans trois cas, une réaction de rejet apparue au début du deuxième mois, est sans doute responsable de la persistance de la

protéinurie (Obs. 5, 7 et 9). Celle-ci disparaîtra d'ailleurs après le traitement entrepris.

▪ Dans trois cas, l'existence de complications urologiques explique la persistance de la protéinurie (Obs. 6, 8 et 10).

▪ Enfin, dans deux cas, il s'agit de malades ayant traversé une période d'anurie du transplant supérieure à 30 jours. Chez ces malades la protéinurie disparaît lorsque la fonction du rein devient correcte (Obs. 2 et 3).

▪ La protéinurie constatée chez tous ces malades était toujours inférieure à 1 g/24 h après le 8e jour. Une protéinurie plus abondante a été observée au cours de la première semaine dans un cas (Obs. 5).

⊙ *Ses caractères :*

— Les tracés des électrophorèses et immunoélectrophorèses urinaires montrent l'importance de la participation tubulaire.

On note un triple trait globulinurique associant dans plusieurs cas la post-albumine, une α 2 globuline et des β globulines.

L'albumine est présente dans les urines en quantité moindre.

— Ainsi, sept de nos malades ont présenté dans les suites immédiates de la transplantation une protéinurie de type tubulaire prédominant (Obs. 1, 3, 4, 6, 7, 8 et 11).

— Dans un cas (Obs. 5) la protéinurie était mixte à participation glomérulaire et tubulaire ; elle a persisté jusqu'au 60e jour en raison d'une crise de rejet.

— Dans un autre cas (Obs. 2), une protéinurie glomérulaire sélective a été observée pendant la période d'anurie du transplant, provenant sans doute du rein controlatéral restant.

— Dans deux cas, toute interprétation a été impossible en raison de la présence de sang (Obs. 9 et 10).

Les figures 30 et 31 montrent les variations de cette protéinurie dans les suites de la greffe entre le 9e et le 15e jours (Obs. 5).

★ *Chez les autres malades.*

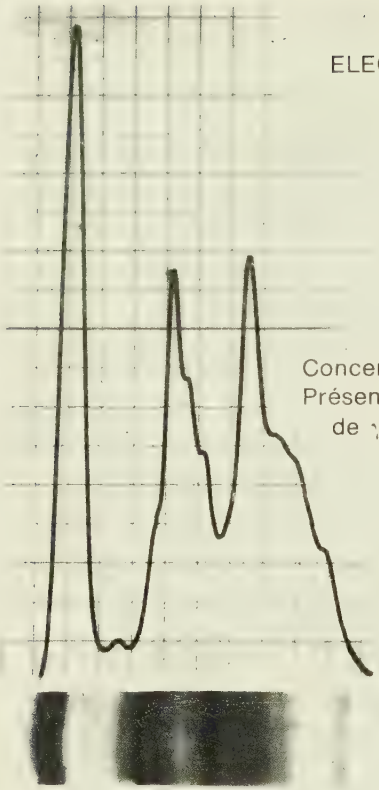
Aucune modification n'a été constatée au niveau des urines au cours du traitement par la G.A.T. La protéinurie est demeurée nulle chez trois malades (Obs. 12, 13, 15). Elle ne s'est pas modifiée chez notre 4e malade (Obs. 14).

b) **L'interprétation.**

Les modifications observées ne peuvent pas être mises sur le compte des injections de G.A.T.

Aucune anomalie n'a d'ailleurs été observée chez les malades du groupe II.

Au décours de la transplantation d'importantes perturbations peuvent apparaître. Certaines sont en rapport avec le traumatisme subi par le rein lors de son prélèvement et pendant la période d'ischémie, ce qui est plus fréquent lorsqu'il s'agit de rein de cadavre. D'autres sont en relation avec les crises de rejet.



ELECTROPHORESE DES URINES
— 9ème jour après la transplantation :

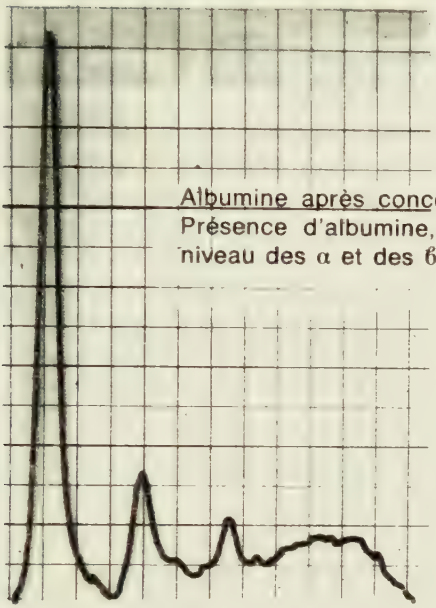
Concentration = 62 g/l
Présence d'albumine, d'un triple trait globulinique, de γ et de post γ.

IMMUNOELECTROPHORESE DES URINES
(Contre sérum anti humain total BEHRING)

Présence de toutes les fractions sériques à l'exception des α 2 M
Protéinurie non sélective avec participation tubulaire probable.

FIGURE 30 **Obs. n° 5**

ELECTROPHORESE DES PROTIDES URINAIRES
— 15ème jour après la transplantation :



Albumine après concentration = 36 g par litre
Présence d'albumine, de trois traits globuliniques au niveau des α et des 6 et de γ.

IMMUNOELECTROPHORESE URINAIRE
(Contre sérum anti humain total BEHRING)

Présence d'albumine, d'une α 1 glycoprotéine, d'une α 2, de 6 sidérophiline. Traces de γ G.

PROTEINURIE TUBULAIRE

FIGURE 31 **Obs. n° 5**

L'utilisation d'antisérums spécifiques et l'étude de grandes séries ont permis à différents groupes d'analyser ces faits souvent disparates.

★ *Rôle des globulines antilymphocytaires.*

Traeger (493) constate dans deux cas, après l'administration de globuline par voie I.V. une excrétion accrue dans les urines de chaînes légères humaines avec présence de fragments de globuline de cheval. Aucune modification n'est observée chez les 57 autres patients.

★ *Rôle des phénomènes de rejet et du traumatisme opératoire.*

⊙ *Variations de la protéinurie.*

▪ Au cours des rejets précoces l'existence d'une protéinurie et d'une hématurie microscopique en rapport avec l'acte opératoire rendent difficile toute interprétation.

Une élévation brutale de la protéinurie ou la disparition de toute sélectivité du tracé des électrophorèses doivent attirer l'attention.

▪ Au cours des rejets tardifs, on constate la réapparition de la protéinurie qui est assez souvent de type tubulaire ou globale (17 bis, 41).

— Une protéinurie peut cependant être constatée en dehors de tout épisode de rejet avec une fréquence variable. Pendant ces périodes de fonction rénale stable, Bach note chez les transplantés une protéinurie dont les caractères sont les suivants (41) :

— 35 % des cas = triple trait globulinique
— 42 % des cas = protéinurie sélective
— 6 % des cas = protéinurie globale
— 17% des cas = protéinurie physiologique.

Lorsqu'un rejet se manifeste la protéinurie devient globale ou de type tubulaire avec quelques exceptions cependant.

⊙ *Autres modifications.*

— *Une élimination de chaînes légères* a été notée pendant les crises de rejet par Epstein et Gulyassy (146). Ceci serait en rapport avec une déficience du catabolisme rénal normal des chaînes légères.

— *Zmijewski (537) constate chez une patient une élimination urinaire augmentée des isohémagglutinines anti B* pendant un rejet aigu. Ce malade était immunisé contre l'antigène B. Cette modification peut aussi être due à une réaction croisée entre l'antigène B et les antigènes de transplantation.

— *Différents groupes ont étudié l'élimination de produits apparentés à la fibrine et celle de macromolécules tissulaires* (histurie) dans les urines de ces malades. Les relations existant entre ces troubles, les réactions de rejet et l'ischémie subie par le transplant ont été analysées : Antoine (17 bis et 20), Braun et Merrill (73, Carlsson (90) et Zuhlke (539).

● *La fibrinurie.*

Son taux augmente pendant les crises de rejet (17 bis, 20, 73, 90). L'interprétation de ce phénomène n'est pas simple surtout pendant le 1er mois. En effet, les produits de dégradation du fibrinogène

ainsi décelés sont normalement présents dans les urines pendant les quinze premiers jours environ. Leur taux décroît progressivement (539). Ils seraient plus abondants après les transplantations de rein de cadavre (90).

— Braun et Merrill (73) ont étudié les premiers la fibrinurie (73). Ils pensent que celle-ci est due à la fibrinolyse par la plasmine de dépôts de fibrine présents dans le rein transplanté. Ces dépôts seraient favorisés par l'ischémie rénale et par la formation de complexes antigènes-anticorps.

— Carlsson (90) donne une interprétation analogue.

— Antoine (17 bis, 20) ne partage pas cette hypothèse. Il signale l'existence de dépôts de fibrine sans fibrinurie et la possibilité de rencontrer une fibrinurie sans dépôts de fibrine décelables dans le parenchyme rénal. Il attribue la fibrinurie à des lésions organiques du rein associées à une augmentation de la perméabilité glomérulaire. En effet, une fibrinurie est notée chaque fois que le tracé électrophorétique est de type « non sélectif ».

Sa recherche est positive dans 100 % des cas lorsque la protéinurie est globale et dans 75 % des cas lorsqu'un triple trait globulinérique existe.

De plus, une corrélation est constatée entre l'importance de la fibrinurie et les doses de corticoïdes administrées.

Cela n'est pas une règle, car dans les transplantations entre jumeaux ne recevant pas de corticoïdes on observe aussi une fibrinurie pendant les 15 premiers jours (Carlsson, 90).

- *L'histurie.*

— La présence de ces macromolécules de type tissulaire dans les urines des reins transplantés est considérée comme pratiquement normale dans la suite de l'intervention jusqu'au 14e jour environ (539).

Sa persistance ou sa réapparition doivent faire penser à une réaction de rejet. Pour Zuhlke il s'agit d'un signe précoce pouvant apparaître 11 jours avant les premiers signes cliniques (539).

— Antoine constate une corrélation entre la fibrinurie et l'histurie, toutes les deux témoignant de lésions organiques du transplant (17 bis). L'histurie serait l'expression de lésions tubulaires.

— Ainsi, les globulines hétérologues n'entraînent pas de grandes modifications au niveau des protides sériques et urinaires. Au cours des transplantations rénales de nombreux autres facteurs peuvent venir perturber le métabolisme normal des protides et leur élimination dans les urines. Ceci rend compte des difficultés rencontrées pour étudier chez ces malades l'action des G.A.T. sur les protides.

CHAPITRE III

LES EFFETS SECONDAIRES

A — LA SENSIBILISATION AUX PROTEINES DE CHEVAL

I - **Le diagnostic de l'immunisation**

1) *Moyens d'étude*
2) *Résultats*

II - **Les conséquences de l'immunisation**

1) *Aspects théoriques*
2) *Aspects pratiques*

III - **Les tentatives d'induction de tolérance aux protéines hétérologues**

B — LA NEPHROTOXICITE DES G.A.T., ASPECTS ANATOMIQUES

I - **Les données expérimentales**

1) *Les glomérulopathies expérimentales immunes*
2) *La néphrotoxicité des G.A.L. chez l'animal*
3) *Les aspects anatomiques du rejet de greffe chez l'animal*

II - **Les aspects anatomiques**

1) *Les faits constatés*
2) *L'interprétation*

C — AUTRES EFFETS SECONDAIRES

I - **Effets sur la carcinogenèse**

II - **Effets sur les agents infectieux**

III - **Autres complications**

Nous rassemblons dans ce chapitre un certain nombre de faits qui ne sont pas encore bien connus mais qui soulèvent d'importants problèmes concernant le mode d'utilisation des G.A.L., leur toxicité rénale et leur responsabilité dans l'apparition de certaines complications.

A. — LA SENSIBILISATION AUX PROTEINES DE CHEVAL.

Les G.A.T. sont des protéines hétérologues dont la valeur antigénique est forte (242). Elles peuvent donc entraîner chez le receveur une réaction d'immunisation. Cette sensibilisation aux protéines de cheval lorsqu'elle se produit peut avoir pour conséquences une perte de l'activité des G.A.T., une aggravation peut-être des signes d'intolérance aux injections, enfin la formation de complexes antigènes-anticorps néphrotoxiques.

Il est donc primordial de pouvoir détecter les malades qui s'immunisent au cours du traitement. Il serait encore plus intéressant de pouvoir induire une tolérance aux globulines hétérologues avant même le début du traitement.

Il s'agit donc d'un problème important qui reste d'ailleurs à résoudre et qui fait l'objet actuellement d'un très grand nombre de travaux.

Tout en rapportant nos constatations nous aborderons successivement les trois aspects de ce sujet :

1. - Le diagnostic de l'immunisation.
2. - Ses conséquences.
3. - Les tentatives d'induction d'une tolérance aux protéines hétérologues.

I. — LE DIAGNOSTIC DE L'IMMUNISATION

1. - MOYENS D'ETUDE.

Ils sont très variés et utilisés différemment par chaque équipe, ce qui rend difficile toute comparaison des résultats.

a) **Les tests sérologiques in vitro sont les plus classiques.**

Ils permettent en principe de détecter les anticorps antiglobulines de cheval avant les accidents cliniques. Ils doivent donc être pratiqués à intervalles réguliers (194).

Ces tests sont :

— 1) *L'hémagglutination passive* par le sérum du malade d'hématies humaines du groupe O recouvertes d'immunoglobulines équines.

— 2) *La recherche du taux de précipitation* entre le sérum du cheval normal et le sérum du malade à différentes dilutions. C'est le dosage de précipitines par la méthode du « Ring-test » telle que nous l'avons pratiquée.

— 3) *Recherche des agglutinines hétérologues* qui peuvent apparaître contre le mouton ou le cheval. La méthode de recherche de l'antigène de Forssmann décrite par Paul Bunnel Davidsohn est souvent employée.

Ces deux dernières méthodes très classiques ont été les plus utilisées (64, 126, 241, 457).

b) **Les méthodes isotopiques sont plus précises.**

Elles sont retenues de plus en plus par différents auteurs pour l'étude du catabolisme des G.A.L. [Berthoux et Traeger (64, 65, 493), Butler (83, 84, 85, 86, 422), Weksler (508, 509), Moberg (322, 323), Najarian (355), Révillard (65, 407), Wolf (521, 522), Taub (469)].

● *Le principe.*

On étudie l'élimination des globulines antilymphocytaires marquées. L'injection de la dose traceuse est réalisée au début du traitement.

Différents traceurs peuvent être employés. La méthode de choix pour les études cinétiques semble être celle de Mac Farlane ou méthode à l'iode monochlorure (289). Elle est utilisée par la plupart des auteurs et en particulier par Traeger et Berthoux auxquels nous nous référons (64). Ce marquage ne modifie pas significativement l'activité cytotoxique des globulines. Le dosage des IgG de cheval dans les prélèvements peut être réalisé par électroimmunodiffusion selon la technique de Laurell (260). Celle-ci est utilisée par le groupe lyonnais (64). Les dosages sont répétés tous les deux jours.

● *Les résultats.*

La demi-vie des globulines marquées est normalement de 9 à 12 jours.

La courbe expérimentale de radioactivité plasmatique est tracée sur papier semi logarithmique. Elle est constituée par une portion initiale curviligne et au-delà de la 36^{e} heure par une portion rectiligne. C'est l'aspect d'une courbe multiexponentielle (voir figure 32).

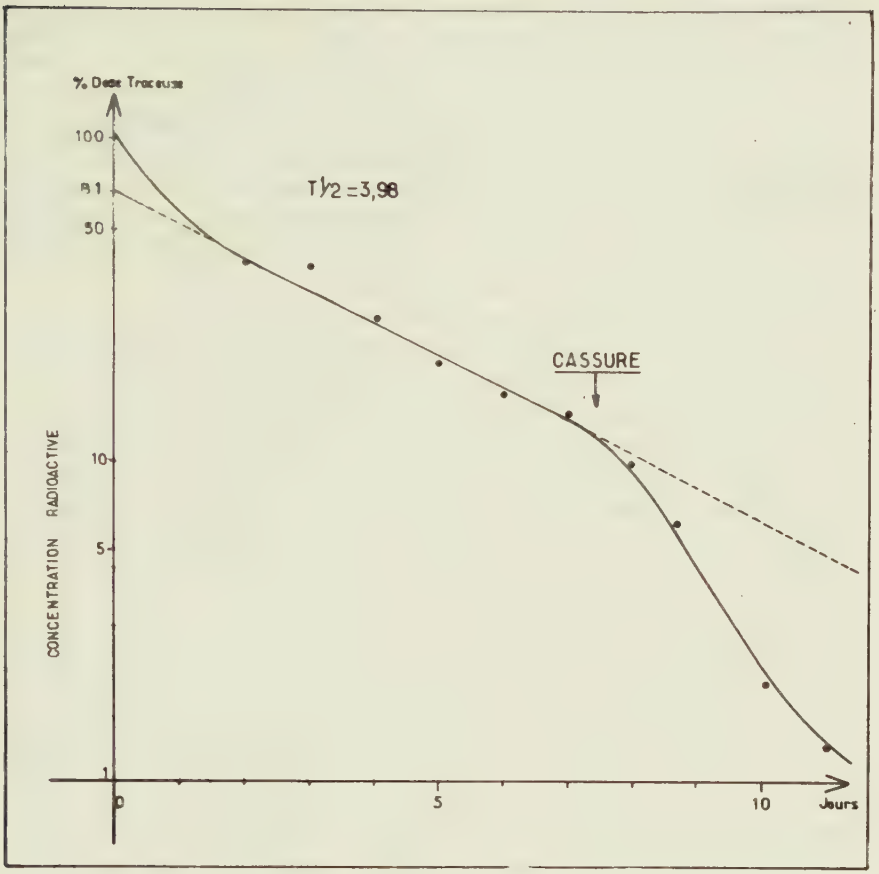


FIGURE 32

Différentes données sont ainsi calculées :

— la période biologique : « T 1/2 » en jours ;

— la fraction intravasculaire de la protéine marquée : extrapolation au temps zéro de la partie rectiligne ou exponentielle lente (B^1) ;

— la fraction extravasculaire ;

— le taux de dégradation intravasculaire de la globuline marquée (fractional catabolic Rate ou F.C.R.).

● *Critères isotopiques d'immunisation.*

Ce sont :

1. - *La cassure de la courbe d'élimination de l'antigène marqué* (voir figure 32).

Cette cassure ne peut être observée qu'au cours des 15 premiers jours de traitement. Elle correspond à l'apparition des premiers anticorps antiprotéine de cheval dans la circulation. Elle survient en général entre le 7e et le 10e jours. Ce temps de latence est la période nécessaire à la phagocytose de l'antigène par les macrophages, à la transmission de l'information antigénique, et à la synthèse des anticorps.

Si cette cassure n'est pas observée on peut éliminer la possibilité d'une immunisation.

2. - *L'élimination rapide de l'antigène marqué.*

Elle sera analysée en fonction de la dose d'antigène apportée chaque jour ; celle-ci entretient la synthèse d'anticorps. Elle s'exprime par une augmentation du « taux de dégradation intravasculaire » de la protéine marquée (ou F.C.R.). Cette mesure peut être réalisée à tout moment pendant le traitement à condition que l'apport quotidien de G.A.L. soit stable.

● *La notion « d'effet dose »* (64).

Le fait expérimental bien étudié par Berthoux se définit comme un raccourcissement de la demi-vie des globulines marquées à l'iode^{125} lors d'un traitement quotidien à fortes doses par voie I.V.

— Berthoux (64) constate cet effet dose pour une posologie de 5 à 10 mg/kg/24 h de protéines de cheval, soit environ 10 à 20 ml de globulines antilymphocytaires par jour. Le fait est noté dans les premières semaines du traitement donc avant toute réponse immunologique.

— Très peu d'auteurs ont souligné cette notion. Butler (86) a cependant signalé que des sujets traités par de fortes doses de G.A.L. présentaient un raccourcissement de la demi-vie de la dose traceuse sans avoir dans leur sérum des anticorps antiprotéines de cheval.

— « L'effet dose » peut s'expliquer si on se rapporte à la régulation des IgG autologues. La dégradation intravasculaire des IgG augmente en effet quand leur concentration plasmatique croît. Ce phénomène de régulation est spécifique de la classe de l'IgG par l'intermédiaire du fragment Fc (Waldmann, 505). Mais il ne semble pas spécifique d'espèce.

2. - LES RESULTATS.

— La proportion des sujets qui s'immunisent contre les globulines équines est différemment appréciée par les diverses équipes. Les statistiques publiées sont difficiles à comparer dû fait des différentes techniques utilisées pour le diagnostic. Certains observent cette immunisation dans presque tous les cas (Butler, 84).

— La plupart des auteurs cependant pensent actuellement que les méthodes isotopiques sont les plus fidèles et les plus précises pour le diagnostic (Hamburger, 194 ; Traeger et Berthoux, 493, 64 ; Weksler, 508, 509 ; Butler, 86).

a) **Résultats dans notre groupe de malades.**

La détection de l'immunisation n'a pu être réalisée qu'avec les méthodes classiques sérologiques, c'est-à-dire essentiellement par le dosage des précipitines.

Certains signes cliniques ont été des éléments précieux d'orien-

tation, en particulier les réactions de type anaphylactique associant prurit, éruption urticarienne, fièvre et arthralgies lorsqu'elles surviennent après les délais habituels d'immunisation.

★ *Dans le groupe des malades transplantés.*

L'analyse des observations permet de retenir deux cas de sensibilisation aux protéines de cheval sur les 11 malades transplantés (Obs. 1 et 11). Ces deux malades ont présenté les signes d'immunisation suivants :

— *observation 1 :* 2e transplantation. Injection de G.A.L. lors de la première greffe.
  — critères biologiques : apparition d'anticorps antiprotéines de cheval dans le sérum au 17e jour. Le taux de précipitation est égal à 1/4. La réaction est encore positive 20 jours après.
  — critères chimiques : réaction d'intolérance très violente le 27e jour associant hypotension, frissons, fièvre, éruption morbilliforme et arthralgies (fig. 3).

— *Observation 11 :*
  — critères cliniques : ils ont les premiers attiré l'attention (fig. 17)
    - au 4e jour : état de choc de brève durée avec gêne respiratoire
    - à partir du 9e jour chaque injection I.V. entraîne des frissons et de la fièvre, ceci pendant 6 jours. La G.A.T. est ensuite bien tolérée.
  — critères biologiques : le 25e jour les anticorps sont présents dans le sérum. Le taux des précipitines est égal à 1/4.

★ *Dans le 2e groupe de malades.*

Les G.A.T. ont été administrées seules.

Deux patients sur quatre se sont sans doute immunisés (Obs. 12 et 13). Nous avons noté les signes suivants :

— *Observation 12 :*
  — critères cliniques : apparition au 8e et au 9e jours d'une éruption urticarienne très violente mais bien réduite par les antihistaminiques (figure 18)
  — critères biologiques . le 18e jour : présence dans le sérum d'anticorps antiprotéines de cheval ; le taux de précipitation est égal à 1/2. Le taux des isohémagglutinines anti A et anti B s'est accru considérablement (voir tableau XII).

— *Observation 13 :*
  — critères cliniques : les G.A.T. sont parfaitement tolérées jusqu'au 10e jour où on note une importante réaction fébrile avec éruption urticarienne très prurigineuse et des arthralgies

— critères biologiques : les anticorps antiprotéines de cheval n'ont pas été décelés dans le plasma le 14e jour. La seule anomalie constatée est une éosinophilie très marquée dans le sang périphérique (17 %) comme cela peut se voir dans la maladie primaire du sérum.

Au total parmi les malades transplantés, 2 sur 11 se sont immunisés ; parmi les autres 2 sur 4 si on se réfère aux critères que nous avons retenus.

b) **Résultats rapportés par d'autres équipes.**

Nous ne citerons que les séries des auteurs utilisant pour le diagnostic les méthodes isotopiques.

— Berthoux (64) sur un groupe de 22 malades transplantés trouve 6 sujets immunisés, soit 27 %.

Dans le groupe contrôle traité quotidiennement par des G.A.L. sans autres immunosuppresseurs, 3 malades sur 3 s'immunisent.

Il rattache le faible pourcentage d'immunisation obtenu dans le groupe des transplantés à la prise quotidienne de prednisolone et d'azathioprine.

— Butler (86) constate que la fréquence d'immunisation chez les sujets traités est de 60 %. Cependant cet auteur ne tient pas compte de « l'effet dose » dans l'appréciation de ses résultats.

II. — LES CONSEQUENCES DE L'IMMUNISATION

1. - ASPECTS THEORIQUES : la maladie sérique expérimentale.

a) **La formation de complexes antigène-anticorps** (63, 100, 133, 495).

Les réactions observées évoquent la *maladie sérique expérimentale*. Cette maladie résulte de la production d'anticorps circulants de type anaphylactique (IgE) et conventionnels (IgG et IgM). Si la plupart des anticorps sont des IgE, les symptômes constatés sont essentiellement de type anaphylactique (495). Si ces anticorps sont surtout des IgG ou des IgM il pourra y avoir formation de complexe antigène-anticorps dans la circulation. Les lésions observées dépendront alors de la nature et du devenir de ces complexes.

□ *Il peut s'agir de complexes solubles Ag-Ac.*

— Ceux-ci sont formés s'il y a un « excès d'antigène ». Ils sont assez petits pour être encore solubles et assez volumineux pour pouvoir fixer le complément et être nocifs. Ils sont responsables chez l'animal de lésions glomérulaires (Dixon, 130, 131 et Unanue, 500).

— Les complexes solubles formés en « fort excès d'antigène » sont des complexes de petite taille. Ils ne peuvent pas fixer le com-

plément et ne sont pas nocifs (tous les sites d'anticorps sont ocupés par des molécules d'antigène). Ils tendent à rester dans la circulation.

□ *Il peut s'agir de complexes insolubles Ag-Ac.*

— Ces derniers se constituent lorsqu'il y a un « excès d'anticorps » [illegible] une quantité équivalente d'antigène et d'anticorps. Ces complexes sont phagocytés par les macrophages du système réticulo-endothélial.

b) **La fixation du complément sur les complexes solubles.**

Le complément peut se fixer sur les complexes solubles. La présence de plusieurs molécules d'immunoglobulines (IgG) activées par la liaison avec l'antigène favorise cette fixation.

Parmi les fractions du complément qui se fixent sur les complexes, l'activation de C'^3 et de C'^5 entraîne une activité de type anaphylactique.

La perméabilité des capillaires s'accroît, les complexes solubles peuvent alors traverser l'endothélium des vaisseaux, en particulier au niveau du filtre glomérulaire. C'est au niveau du glomérule que se focalisent les phénomènes inflammatoires.

c) **Devenir des complexes solubles.**

L'expérimentation animale (Dixon, 130) a montré que les complexes formés en excès modéré d'antigène sont seuls néphrotoxiques. Ils peuvent s'accumuler dans le mesangium glomérulaire mais leur localisation caractéristique se situe sur la face externe de la membrane basale en position intermembrano-épithéliale. Certains complexes immuns peuvent se situer sur le versant endothélial ; ils sont alors éliminés par phagocytose. Des agrégats de complexes seraient observés au sein de la membrane basale sur le trajet d'un dépôt extra-membraneux.

d) **Modalités de la réponse immune suivant le receveur.**

— Dixon, Unanue et Andres (14, 14 bis, 130, 133, 500) ont montré que l'apparition de la glomérulonéphrite sérique est influencée par le taux de protéines injectées et par l'intensité de la réponse du receveur.

Ils distinguent :

1. des animaux à forte réponse immunitaire (« good responders » qui se plaçant en situation d'excès d'anticorps, sont moins vulnérables.

2. des animaux à faible réponse immunitaire (« poor responders ») qui se placent en situation d'excès d'antigène. La néphropathie chronique apparaît si les complexes solubles formés sont présents dans la circulation pendant de longues périodes.

3. des animaux n'ayant pas de réponse (« no responders ») pour lesquels les antigènes injectés demeurent libres dans la circu-

lation.

— Cohen (106) signale la toxicité rénale de G.A.L. injectées chez des souris qui semblent se comporter comme des « poor responders ».

2. - ASPECTS PRATIQUES : les faits constatés chez les malades immunisés.

a) **L'activité des G.A.T.**

● *La perte d'activité* des globulines antithymocytes peut s'observer.

— La dose de globuline injectée peut être neutralisée s'il y a un excès d'anticorps libres ; cela est fonction aussi de l'avidité des anticorps formés.

— Il faut savoir que les molécules à activité antilymphocytaire disparaissent en quelques heures de la circulation. A la 8 heure il n'y a plus de globulines libres, elles se sont fixées essentiellement sur les lymphocytes (64). Les molécules normales d'IgG de cheval au contraire disparaissent lentement de l'organisme (T 1/2 compris entre 3, 5 et 8 jours).

Cette différence permet de comprendre que si les anticorps antiprotéines de cheval formés sont de faible avidité, l'activité antilymphocytaire peut subsister malgré l'immunisation. C'est ce qui semble se produire dans certains cas. Le risque néprotoxique persiste cependant.

● *L'efficacité du traitement* peut être jugée in vivo chez l'homme par la persistance de la négativation des tests cutanés d'hypersensibilité retardée et à un moindre degré par l'importance de la lymphopénie (Revillard, 410).

Ce sont les seuls critères que nous pouvons retenir en dehors de l'effet thérapeutique, dans le groupe des malades que nous avons suivis et qui selon nous se sont immunisés. En effet les tests in vitro de culture de lymphocytes en présence d'antigènes spécifiques sont encore difficiles à réaliser à Marseille. Ces tests sont d'un grand intérêt pour contrôler la qualité de l immunodépression (410).

● *L'analyse de nos observations* (Obs. 1. 11, 12 et 13) nous montre :

Observation n° 1 (Figure 3).

— Les réactions d'H.S.R. redeviennent positives de façon transitoire. Le traitement est poursuivi chez ce malade jusqu'à la fin du 3^{e} mois. Une protéinurie est notée puis elle disparaît au 75^{e} jour. Le transplant conserve une fonction stable pendant 7 mois.

— Nous n'avons pas observé chez ce malade de lymphopénie franche.

Les globulines utilisées ont donc gardé une certaine activité. Les réactions d'H.S.R. étaient encore négatives à la fin du 2^{e} mois.

Observation n° 11 (Figure 17).

— Chez cet enfant les réactions d'H.S.R. sont négatives avant le traitement.

— La lymphopénie observée au début est moins franche après le 15e jour mais elle persiste alors que le traitement est poursuivi.

Aucun incident n'est noté par la suite, en particulier la protéinurie devient nulle après le 10e jour et la fonction des deux transplants correcte.

— Les G.A.T. semblent donc avoir conservé leur efficacité sans devenir toxiques.

Observation n° 12 (Fig. 18).

— Chez ce malade myasthénique les réactions d'H.S.R. redeviennent positives 25 jours après l'arrêt des injections de G.A.L.

— La lymphopénie très profonde observée au début se corrige le 10e jour ; elle est ensuite moins franche.

— Aucune complication rénale n'a été notée. L'effet thérapeutique chez ce malade a été spectaculaire et l'amélioration enregistrée s'est maintenue plusieurs mois malgré l'arrêt de la thérapeutique.

— Les G.A.T. ont donc été actives au moins jusqu'à la période d'immunisation. Les tests dH.S.R. sont demeurés négatifs pendant une période relativement longue malgré l'arrêt des G.A.L. (voir figure 18).

Observation n° 13 (Figure 20).

— Les tests dH.S.R. étaient négatifs avant le traitement de cette autre malade atteinte de myasthénie grave.

— La lymphopénie très franche observée pendant les premiers jours se corrige dès le 8e jour.

En raison des manifestations sévères d'intolérance évoquant une maladie sérique le traitement a été interrompu. Aucune efficacité thérapeutique n'a été constatée.

Ainsi malgré notre petite série nous pouvons dire que les tests cutanés d'H.S.R. permettent de suivre correctement le degré d'immunosuppression induit par les G.A.T.

Parmi les 5 malades qui ne se sont pas immunisés et qui présentaient des tests d'H.S.R. positifs avant ce traitement la négativation observée dans chaque cas s'est maintenue (Obs. 2, 4, 5, 6 et 9).

Berthoux (64) analysant ses observations constate chez les 6 malades immunisés du groupe des 22 transplantés une repositivation des tests d'H.S.R. dans 3 cas (5 seulement sur 6 ont bien été suivis par des tests répétés). Ces tests ne redeviennent positifs parmi les 15 malades non immunisés que dans un cas.

b) **La néphrotoxicité des G.A.T. chez les malades immunisés.**

Nous n'avons pas observé chez nos 4 malades de signes en faveur d'une atteinte rénale pouvant évoquer la glomérulonéphrite à

complexes antigène-anticorps qui théoriquement devrait survenir au cours de la 2e semaine du traitement.

— *Dans le groupe I,* les 2 malades immunisés ont conservé une fonction rénale correcte. Dans un cas cependant une protéinurie a été notée jusqu'au 75e jour (Obs. 1). Nous n'avons pas pour ces malades de contrôle anatomique.

— *Dans le groupe II* aucune anomalie n'a été observée.

c) **La tolérance clinique des G.A.T. chez les malades immunisés.**

La tolérance générale et locale est plus mauvaise chez certains malades pendant la période d'immunisation. Ce sont d'ailleurs des signes d'appel qui doivent attirer l'attention.

C'est le cas chez 3 de nos malades (Obs. 11, 12, 13). Dans la première observation les injections I.M. ont tout de suite été douloureuses, les tests sérologiques positifs le 17e jour (négatifs les jours précédents) et une réaction de type anaphylactique observée le 27e jour (figure 3). Ce malade était sans doute déjà sensibilisé par les G.A.L. reçues 18 mois avant à l'occasion de la première transplantation.

L'immunisation est suivie d'une période de 8 à 15 jours de mauvaise tolérance clinique (Obs. 11, 12). Les mêmes constatations sont faites par d'autres équipes (64, 241, 290, 490).

L'étude de grandes séries montre cependant qu'il n'existe pas de corrélation entre la tolérance clinique et la présence d'anticorps antiprotéines de cheval (Deodhar, 126).

III. — LES TENTATIVES D'INDUCTION DE TOLERANCE AUX PROTEINES HETEROLOGUES

L'immunisation contre les globulines de cheval est donc relativement fréquente en particulier chez les malades qui ne reçoivent pas d'autre traitement immunosuppresseur que les globulines hétérologues.

Cette immunisation, lorsqu'elle survient, est sans doute responsable d'un certain nombre de réactions violentes d'intolérance, d'une inefficacité plus ou moins complète des G.A.T. et peut-être parfois d'une néphrotoxicité. Toutes ces raisons obligent bien souvent à interrompre le traitement.

Il faut donc tenter de provoquer ou de favoriser l'apparition d'un état de tolérance envers les protéines hétérologues.

— Les premiers essais réalisés chez l'homme se sont inspirés de ceux pratiqués chez l'animal (Denman, 122 et Howard, 213). Howard (213) utilise avec succès chez la souris un prétraitement avec des IgG ultracentrifugées de lapin normal avant l'administration de sérum de lapin antilymphocyte. Sichuk (443) obtient aussi de bons résultats chez le chien.

Différentes méthodes sont proposées :

1. - PRE-TRAITEMENT INTRAVEINEUX PAR DES IgG ULTRACENTRIFUGEES.

Un tel traitement par des IgG dépourvues d'agrégats a été utilisé chez l'homme avec des protocoles qui ne sont pas toujours identiques.

L'appréciation des résultats comme nous l'avons remarqué est délicate, car les méthodes de détection de l'immunisation sont différentes suivant les équipes.

— Moberg, Najarian, Gewurz et leur collaborateurs utilisent un traitement de 7 jours avec des IgG de cheval ultracentrifugées, injectées à doses faibles (120 mg/24 h). Cette méthode se montre inefficace chez 20 sujets traités (170, 171, 322, 323, 354, 355).

— Traeger et Berthoux (64, 413) font sans succès des essais analogues chez 4 malades.

— Brendel (76 et 77) tente un prétraitement I.V. de 9 jours à fortes doses. Il induit une tolérance chez 4 des 5 malades testés. Il faut souligner que ces malades avaient subi un drainage du canal thoracique et recevaient en même temps des corticoïdes et de l'azathioprine.

— Weksler (508, 509) a recours à de fortes doses d'IgG ultracentriguées (50 mg/kg/24 h). Celles-ci sont injectées par voie I.V. pendant les 4 jours qui précèdent la transplantation, puis 4 à 7 jours avant de commencer le traitement par les G.A.L. Quatre malades sont traités et suivis par la répétition de tests sérologiques et isotopiques. Un raccourcissement de la demi-vie des G.A.L. marquées est noté ; il n'est pas significatif. Aucune réaction d'immunisation n'apparaît. L'auteur signale que la tolérance obtenue protège le malade contre les risques néphrotoxiques de la maladie sérique. Les réactions de type anaphylactique par contre, ne sont pas évitées. Un choc anaphylactique est en effet constaté chez un malade rendu tolérant. L'association d'un traitement par l'azathioprine et les corticoïdes est proposée.

— Taub (469) induit une tolérance par l'injection d'une dose massive et unique d'IgG ultracentrifugées.

— Wolf (521, 522) en utilisant la méthode de Najarian et Moberg n'obtient aucun résultat significatif.

— Butler enfin, non satisfait par cette méthode après les premiers essais (84), considère ensuite qu'elle permet de diminuer la fréquence de l'immunisation à condition d'utiliser de fortes doses d'IgG (85, 86). Il estime que les corticoïdes et l'azathioprine n'empêchent pas l'immunisation (86). Mais nous avons vu que cette affirmation est peut-être critiquable (64). Il recommande l'association d'IgG purifiées, de corticoïdes et d'azathioprine comme prétraitement (83).

2. - L'ASSOCIATION DE CORTICOIDES ET D'AZATHIOPRINE au traitement par les G.A.L. devrait diminuer la fréquence des réactions d'immunisation.

La plupart des essais thérapeutiques entrepris en dehors de la transplantation avec des globulines équines antilymphocytaires seules, se sont heurtés à des phénomènes d'intolérance plus violents et semble-t-il, à un grand nombre de réactions de sensibilisation aux protéines de cheval.

Brendel (77) signale ce fait constaté au début de son expérience. Traeger (493) et Berthoux (64) insistent aussi sur ce point. Nous-même avons constaté sur 4 malades traités par la G.A.T. deux réactions d'immunisation qui ont fait interrmopre le traitement (Obs. 12 et 13).

Pirofsky (384) utilisant un sérum de chèvre antithymocyte est par contre satisfait des résultats. Le sérum est bien toléré.

— La meilleure tolérance aux G.A.T. dans le groupe des malades transplantés et l'immunisation moins fréquente chez eux sont sans doute en rapport avec le traitement immunosupresseur associé et le déficit de l'immunité cellulaire propre à l'urémique (405). En effet au cours des transplantations cardiaques cela est moins évident (509).

— Ainsi les essais thérapeutiques effectués avec les G.A.L. seules, destinés à apprécier l'efficacité des globulines, ne doivent plus être renouvelés. Cela peut paraître paradoxal mais il faut surtout tenter d'éviter la réaction d'immunisation du malade traité afin de mieux pouvoir apprécier l'effet des traitements prolongés et réduire le risque de néphrotoxicité encouru par le patient, même si ce risque n'est pas évident. Nous avons depuis quelques mois procédé ainsi chez les malades traités en dehors de la transplantation.

3. - « IMMUNOSUPPRESSION MAXIMALE » DE BRENDEL.

— L'utilisation de corticoïdes et d'azathioprine semble donc utile. Le prétraitement intraveineux par les IgG de cheval ultracentrifugés est discutable mais l'emploi de fortes doses associées aux autres immunosuppresseurs donne satisfaction à certains (Butler, 83). Induire la tolérance aux G.A.L. équines n'est donc pas facile et exige une équipe entraînée.

— Brendel obtient sans doute les meilleurs résultats. Il associe suivant un ordre pré-établi les différentes méthodes. Il a recours au drainage du canal thoracique, ce qui lui permet de recueillir les lymphocytes nécessaires à la préparation des G.A.L. qu'il emploie. Des tests cutanés permettent de dépister les malades déjà sensibilisés aux protéines de cheval.

Son schéma thérapeutique est le suivant (75, 77) : voir figure 33 :

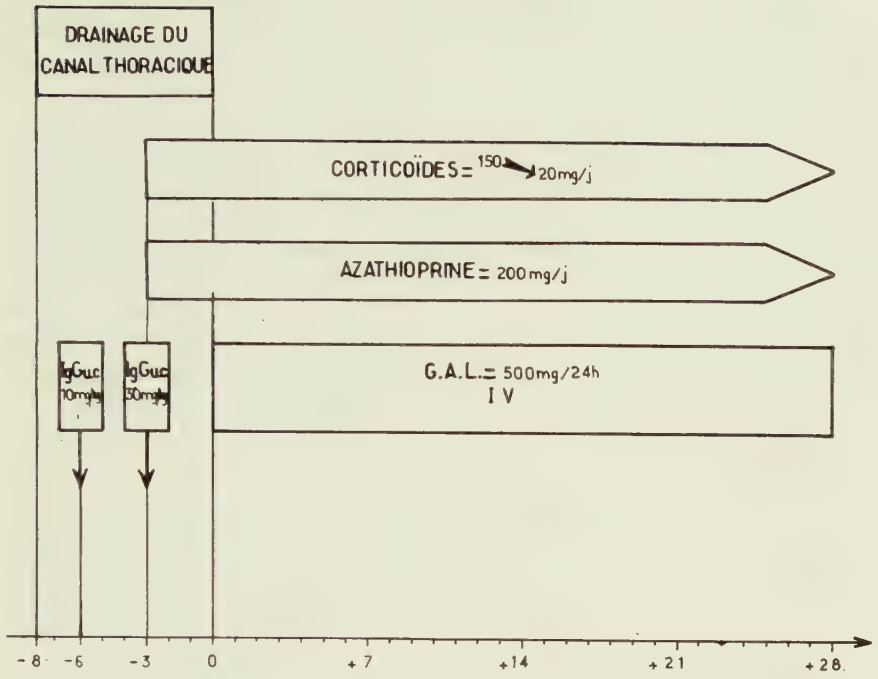


FIGURE 33

— drainage du canal thoracique pendant 8 à 10 jours, si l'état général du malade le permet, en commençant 8 jours avant le début du traitement.

— perfusion de 10 mg/kg d'IgG équines normales ultracentrifugées (au jour — 6).

— nouvelle perfusion de 30 mg/kg d'IgG ultracentrifugées 3 jours après.

— à la fin du drainage de la lymphe l'azathioprine et les corticoïdes sont donnés, en principe quelques jours avant le début des injections de G.A.L.

Les malades qui sont sensibilisés aux protéines de cheval ne sont pas traités par les G.A.L.

L'absence d'immunisation est contrôlée par des tests sérologiques et isotopiques après les premières injections d'IgG ultracentrifugées.

— Ce schéma d'immunosuppression maximale est très séduisant et efficace sur le plan thérapeutique si on considère les résultats publiés (77). L'induction de la tolérance semble constante. Mais il implique un drainage du canal thoracique dans la semaine qui précède le traitement.

— L'effet immunosuppresseur du drainage du canal thoracique est bien connu. L'importante lymphopénie et la perte protidique qu'il entraîne sont dans un certain nombre de cas dangereuses. Brendel souligne d'ailleurs l'importance, pour la sécurité du malade, de la présence d'une équipe particulièrement entraînée.

— Peut-on proposer un drainage du canal thoracique à des malades dont l'indication thérapeutique n'est pas la transplantation rénale ? Ces patients présentent des affections encore mal connues pour lesquelles les arguments intervenant dans le choix du traitement immunosuppresseur sont souvent bien fragiles : la gravité de leur maladie pourrait justifier de telles tentatives thérapeutiques si la seule source d'antigène pour la préparation du sérum antilymphocytaire était le drainage du canal thoracique. Or ce n'est pas le cas.

B. — LA NEPHROTOXICITE DES G.A.T. : ASPECTS ANATOMIQUES

Nous avons déjà abordé cet important problème dans le chapitre traitant de l'immunisation. Les S.A.L. peuvent donc théoriquement entraîner une glomérulonéphrite sérique. Si celle-ci est fréquente chez l'animal nous avons vu qu'elle est exceptionnelle chez l'homme. Ces glomérulopathies secondaires à des complexes solubles antigène-anticorps ne représentent qu'un des aspects des lésions glomérulaires qui peuvent être observées dans les reins transplantés au cours des traitements par les G.A.L.

Dans certains lots de sérum la présence d'anticorps directement dirigés contre la membrane basale pourrait être à l'origine de glomérulonéphrites hétéro-immunes de type Masugi (301 bis). Les phénomènes de rejet de greffe impriment aussi leurs effets sur le parenchyme rénal.

L'imbrication de ces différents facteurs pathogènes rend impossible toute interprétation précise des lésions observées malgré l'apport précieux des techniques d'immunofluorescence. En effet, les contrôles biopsiques réalisés chez les patients recevant des G.A.L. seules, sont exceptionnels en dehors de la transplantation rénale.

Afin de mieux pouvoir analyser les faits que nous allons présenter un rappel des résultats de l'expérimentation animale est nécessaire.

Celle-ci essaie d'expliquer les mécanismes des glomérulopathies immunes, la néphrotoxicité de certains lots de sérums et les aspects anatomiques du rejet de greffe. Nous décrirons ensuite les constatations faites chez l'homme.

I. — LES DONNEES EXPERIMENTALES

Les travaux consacrés aux néphropathies expérimentales et à leur étude anatomique sont sans doute les plus nombreux et les plus importants (14, 14 bis, 51 bis, 109, 131, 133, 136, 149, 202, 279, 301 bis, 459 bis et 516 bis).

— La néphrotoxicité de certains sérums antilymphocytaires a été analysée chez l'animal par différents auteurs en particulier au cours des transplantations d'organes (106, 185, 186, 280, 308, 471, 476 et 516 bis).

— Les phénomènes de rejet ont fait l'objet de différentes expérimentations. La morphologie des crises de rejet a été étudiée chez l'animal non traité, ou ne recevant pas de globulines antilymphocytaires. Ainsi le rôle des anticorps circulants et des phénomènes de coagulation intravasculaire ont été mis en évidence dans certains rejets aigus (71, 107, 281, 282, 429, 438, 439, 447 et 502). La

distribution des dépôts de fibrine (502, 503) et les effets de l'héparine sur le transplant ont été décrits (288, 420, 438, 439, 449, 502, 503).

1. - LES GLOMERULOPATHIES EXPERIMENTALES IMMUNES.

Les travaux de ces dix dernières années permettent de retenir parmi les nombreux modèles expérimentaux proposés deux types de processus immunitaires permettant de réaliser des lésions glomérulaires. Ces deux mécanismes font appel à l'action d'anticorps circulants (Dixon, 130, 131, 132, 133 ; Unanue, 500).

— Le premier fait intervenir des complexes immuns solubles circulants qui peuvent être toxiques pour le glomurule.

— Le deuxième fait intervenir des anticorps antimembrane basale qui réagissent avec les antigènes de la membrane basale glomérulaire.

α) *Les glomérulopathies à complexes immuns circulants.*

Nous avons décrit leur mécanisme d'apparition dans le chapitre traitant de l'immunisation des malades. Il s'agit des néphropathies de la maladie sérique obtenues par injection des protéines hétérologues. Il y a formation de complexes antigène-anticorps solubles s'il y a excès d'antigènes, c'est-à-dire si la réponse de l'animal est modérée, les anticorps secrétés de faible avidité ou la dose d'antigène injecté, relativement importante.

• *Sur le plan anatomique :* Les complexes immuns ayant fixé le complément sont observés au niveau de la paroi des glomérules. Les modifications de la perméabilité de la barrière glomérulaire expliquent sans doute leur localisation extramembraneuse (105 bis).

Au cours de la maladie sérique aiguë des lésions inflammatoires très importantes sont observées au niveau des artérioles avec afflux de polynucléaires et aspect de glomérulonéphrite proliférative à dépôts denses extra-membraneux.

Au cours de la maladie sérique chronique de nombreux dépôts en mottes extra-membraneux sont observés en microscopie électronique. Feldman (149) a fait une étude ultrastructurale détaillée de ces lésions.

• *L'immunofluorescence* met en évidence les immunoglobulines de l'hôte, l'antigène injecté et le complément sous forme de granules et d'amas réguliers situés au niveau de la membrane basale, des dépôts extramembraneux et du mesangium. Des injections répétées d'antigène sont nécessaires pour obtenir une glomérulite sérique chronique.

β) *Les glomérulopathies par anticorps antimembrane basale.*

Ce sont les glomérulonéphrites provoquées par les sérums néphrotoxiques (14, 14 bis, 51 bis, 109, 133, 279). On en distingue

deux types suivant l'origine des anticorps antimembrane basale. Ces anticorps peuvent en effet être produits par l'animal utilisé pour la préparation du sérum néphrotoxique ou par le receveur lui-même si le sérum injecté contient des antigènes de membrane basale.

a) **La glomérulonéphrite hétéroimmune type Masugi** (301 bis). Dans ce cas les anticorps antimembrane basale injectés à l'animal d'une espèce donnée, sont fabriqués par un animal d'une autre espèce qui a été immunisé avec des antigènes de membrane basale glomérulaire ou d'autres tissus richement vascularisés. L'antigène est une glycoprotéine de la membrane basale.

⊙ *La néphropathie observée évolue en deux phases :*

— 1. Phase hétérologue :

Les anticorps hétérologues se fixent très rapidement sur la membrane basale glomérulaire. Les glomérules sont en effet les plus facilement atteints car la membrane basale y est plus exposée qu'au niveau des autres vaisseaux. Ces anticorps hétérologues se fixent sur la face interne de la membrane basale en position intermembrano-endothéliale. Leur disposition est linéaire. L'hôte va s'immuniser en 6 à 7 jours en produisant des anticorps dirigés contre les immunoglobulines hétérologues reçues dont certaines sont fixées sur la membrane basale. La deuxième phase de l'agression rénale commence.

— 2. Phase autologue :

L'immunoglobuline fixée sur la membrane glomérulaire y demeure pendant plusieurs semaines. Elle sert de cible pour les anticorps propres, produits par la réponse immune de l'hôte. Le conflit antigène-anticorps se poursuit ainsi au niveau des glomérules et provoque une glomérulonéphrite.

⊙ *Le mécanisme d'action des anticorps antimembrane basale dépend essentiellement du type d'anticorps.*

~~sale dépend essentiellement du type d'anticorps.~~

— *certains fixent le complément* (la plupart des anticorps chez les mammifères). L'activation de celui-ci et en particulier de C3, C5, C6 et C7 provoque un afflux de polynucléaires. Ceux-ci viennent au contact de la membrane basale qu'ils peuvent altérer, augmentant sa perméabilité.

Le complément se fixerait donc lors des deux phases : d'abord avec les anticorps hétérologues injectés, puis avec les anticorps propres de l'hôte dirigés contre les précédents.

— *d'autres anticorps ne fixent pas le complément* (par exemple ceux obtenus chez les canards). Ils peuvent tout de même entraîner des lésions glomérulaires. Le mécanisme d'action dans ces cas n'est pas connu.

⊙ *D'autres phénomènes secondaires peuvent venir aggraver les lésions. La formation de fibrine peut ainsi être notée au niveau des glomérules au contact des complexes antigène-anticorps (Vassali,*

502, 503). La fibrine déposée favorise peut-être la prolifération endothéliale.

b) **La glomérulonéphrite par auto-anticorps anti membrane basale type Steblay** (459 bis).

Dans ce type les anticorps néphrotoxiques sont produits par l'animal lui-même au cours d'une réaction d'immunisation contre les antigènes injectés. Ces derniers sont extraits de membranes basales hétérologues ou autologues glomérulaires ou d'autres organes, du poumon en particulier. Des glomérulonéphrites de ce type ont été obtenues en immunisant des lapins avec l'antigène de membrane basale extrait de leurs propres urines (Lerner, 370). La source des antigènes stimulants pourrait donc être également endogène (Dixon, 133). Cela prouve l'existence de réactions croisées entre les antigènes des différents organes. Il s'agit donc d'une maladie autoimmune qui se constitue en un mois environ. Son intensité varie d'une espèce à l'autre.

Elle peut être transmise passivement à un autre animal. L'immunofluorescence met en évidence une fixation linéaire des immunoglobulines de l'hôte et du complément le long de la membrane basale des glomérules sur le versant endothélial.

c) La glomérulonéphrite par complexes antigène-anticorps de l'hôte ou complexes autologues.

Ce sont des glomérulonéphrites dans lesquelles l'hôte fournit à la fois l'antigène et l'anticorps. Ainsi dans le modèle d'Heymann (202) l'antigène néphritogène est situé dans la partie apicale de la bordure en brosse du tube contourné proximal. Son injection au rat provoque une glomérulonéphrite par complexes antigène-anticorps où l'antigène est homologue et identique à celui injecté (ou présente avec lui une réaction croisée).

Les complexes formés sont circulants et peuvent être arrêtés dans le floculus glomérulaire où ils deviennent toxiques.

Conclusion :

Ainsi des antigènes exogènes peuvent favoriser la formation d'anticorps qui réagissent :

— soit avec ces antigènes exogènes fixés sur les glomérules de l'hôte (2^{e} phase de la néphrite de Masugi, les antigènes sont les globulines hétérologues)

— soit encore avec les antigènes glomérulaires de l'hôte si l'antigène injecté présente une parenté avec celui de la membrane basale (modèle de Steblay)

— soit enfin avec d'autres autoantigènes circulants pour former des complexes qui se déposeront dans la paroi des glomérules (modèle Heymann).

— La globuline antithymocyte qui présente une antigénicité

plutôt forte pourrait théoriquement entraîner des lésions de ce genre.

De plus si lors de sa préparation les thymocytes utilisés étaient contaminés par des antigènes de membrane basale (présents dans le thymus) le sérum obtenu pourrait contenir des anticorps antimembrane basale.

2. - LA NEPHROTOXICITE DES G.A.L. CHEZ L'ANIMAL.

La G.A.T. que nous avons étudiée a été soigneusement contrôlée et les essais pratiqués chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'action toxique pour le rein. La recherche d'anticorps antimembrane basale effectuée chez le rat a été négative.

— Cependant un certain nombre de sérums antilymphocytes ont pu manifester une activité néphrotoxique chez l'animal qui d'ailleurs n'a pas toujours été retrouvée chez l'homme.

— Guttmann (185, 186) signale la néphrotoxicité des G.A.L. chez le rat au cours des transplantations expérimentales. Des anticorps anti membrane basale sont détectés. Des constatations analogues sont faites par Lindquist (280) et Wilson (516 bis).

— Cohen (106) signale le danger des G.A.L. chez les souris présentant une maladie autoimmune probable avec atteinte rénale et se comportant comme des « poors responders ». Les lésions observées dans ce cas intéressent aussi les vaisseaux mésentriques et le tube digestif.

— Denman (124) signale des faits analogues.

— Fisher (152) par contre considère que les G.A.L. empêchent par leur action immunosuppressive la reconnaissance de l'antigène par la cellule immunocompétente. Cela s'oppose au déclenchement de la phase autologue de la glomérulonéphrite toxique.

— Starzl et Iwasaki (219) décèlent chez le chien, dans certains greffons rénaux, des dépôts d'immunoglobulines de cheval de complément et d'IgG de l'hôte.

— Enfin Taylor (471) et Thiel (476) ont récemment attiré l'attention sur l'importante activité antimembrane basale que pourraient avoir certains sérums antilymphocytes en particulier chez le singe.

Dans un cas (471), des homogénats de thymus ont permis d'immuniser le cheval.

Dans un autre (476), le sérum a été obtenu avec différents antigènes (thymus, ganglions lymphatiques et rates).

3. - LES ASPECTS ANATOMIQUES DE REJETS DE GREFFES CHEZ L'ANIMAL.

a) **Les rejets aigus.**

● Ils sont étudiés avec une grande minutie par Lindquist (282) chez le rat. Les transplants rénaux chez ces animaux non traités sont vérifiés tous les jours pendant la première semaine puis au 14e et au 21e jours. Une étude en microscopie optique et par les techniques d'immunofluorescence est pratiquée.

▪ Lindquist constate, pendant les 4 premiers jours une hypercellularité glomérulaire, des dépôts d'IgG et de 6^1C globuline dans la paroi des capillaires et le mésangium ainsi que des dépôts volumineux (« Humps ») sur le versant épithélial. Il observe aussi des polynucléaires venant au contact de la membrane basale et dont certains pseudopodes traversent l'endothélium. Leur cytoplasme contient des dépôts d'IgG et de C^3.

▪ Après le 7e jour le rejet est définitif, les capillaires glomérulaires sont obstrués par des agrégats de plaquettes et des amas de fibrine.

● Ces images font plutôt penser à une glomérulonéphrite immunologique analogue à celle de la maladie sérique décrite par Feldman (149). En effet, les complexes immuns constatés au début ont tendance è disparaître parallèlement à la multiplication des polynucléaires qui les phagocytent. De plus ils sont observés aussi dans le rein propre laissé en place de l'animal receveur. Il s'agit donc de complexes immuns circulants qui sont arrêtés par les glomérules. Les dépôts de fibrine sont observés secondairement.

b) **Le rôle des dépôts de fibrine et des phénomènes de coagulation intravasculaire.**

Il est certain que la présence de fibrine le long des parois glomérulaires et dans le mesangium n'est pas favorable à la survie et à une bonne fonction du transplant. Cependant ces dépôts ne sont pas constants et le mécanisme qui déclenche leur formation n'est pas encore bien connu. La formation de dérivés de fibrinogène peut s'observer dans de nombreux états inflammatoires non spécifiques en dehors même des coagulopathies intravasculaires. Vassali, en provoquant chez le lapin des C.I.V. constate des lésions glomérulaires analogues à celles que nous avons décrites (502, 503). Le problème se pose donc dans les termes suivants aux expérimentateurs :

— les dépôts de fibrine sont-ils toujours en rapport avec des phénomènes de C.I.V. localisés au transplant ? Quel est le lien entre ces facteurs et le rejet de greffe ?
— quel est le mécanisme déclenchant ?
— enfin, le traitement par l'héparine offre-t-il un intérêt ?

1) *Place des phénomènes de C.I.V. dans le rejet de greffe.*

□ *Les rejets suraigus* s'accompagnent pratiquement toujours de C.I.V. Tel est le cas pour les xenogreffes au cours desquelles Rosenberg (420) constate une consommation des facteurs de la coagulation au niveau du rein greffé en comparant les quantités du sang des artères et des veines du transplant. Dans les xénogreffes les anticorps circulants sont responsables de tels rejets aigus.

— Simpson (447) constate les mêmes faits après les transplantations chez les chiens sensibilisés.

— Boehmig (71) signale l'existence de C.I.V. dans les mêmes conditions expérimentales. Selon lui les polynucléaires jouent un rôle important dans le déclenchement de la réaction. La C.I.V. reste localisée au greffon. Elle n'est pas la première manifestation de rejet.

□ *Au cours des rejets aigus* pour lesquels la préexistence d'anticorps circulants est moins probable, les cas de C.I.V. sont plus rares et en tous cas ils n'ont pas la même acuité. Les dépôts de fibrine sont cependant constatés.

— Shehadeh (439) compare la composition du sang des artères et des veines rénales au niveau d'allotransplants chez la souris. Le rejet est total au 7^{e} jour. Il ne note pas de signe de C.I.V. localisés au transplant. Mais seulement 5 cas sont étudiés.

— Lindquist (281) analyse ces phénomènes chez des rats recevant une allogreffe qu'ils tolèrent habituellement pendant de longues périodes sans aucun traitement (3 à 4 mois). La microscopie électronique et l'immunofluorescence sont utilisées :

— pendant le 1er mois : les modifications glomérulaires sont minimes.

— après le 3^{e} mois les lésions glomérulaires sont intenses. Les capillaires du floculus sont pratiquement obstrués par un matériel éosinophile et les cellules endothéliales hyperplasiques. L'immunofluorescence ne décèle ni 6^{1}C globuline ni IgG mais on note de la fibrine dans les capillaires et le mesangium. En microscopie électronique la membrane basale est épaissie ; il existe des dépôts granuleux sous-endothéliaux qui dans certains cas sont très volumineux, refoulent l'endothélium et effacent ainsi la lumière des capillaires. Lindquist ne remarque pas d'agrégats ou de débris plaquettaires.

Ces images rappellent celles décrites par Vassali chez le lapin après création d'un état de C.I.V. (502, 503).

AU TOTAL, les dépôts de fibrine sont associés à des phénomènes de C.I.V. flagrants au cours des rejets suraigus.

Pendant les rejets aigus ou subaigus la fibrine est constatée au niveau du transplant mais les phénomènes de C.I.V. ne sont pas évidents.

2) *Rapports avec le rejet de greffe.*

— L'importance des phénomènes de C.I.V. au cours des transplantations semble donc être en rapport avec le degré d'incompatibilité tissulaire qui existe entre donneur et receveur. Les manifestations les plus aiguës sont constatées dans les xenogreffes.

— Les anticorps circulants doivent jouer un rôle important.

3) *Facteurs déclenchants.*

Ils sont mal connus en particulier en ce qui concerne les dépôts de fibrine observés dans les rejets subaigus et chroniques.

— Une réaction immune brutale peut déclencher une C.I.V. chez l'animal (Vassali, 502 ; Salmon, 429 et Colman, 107).

— Les anticorps circulants et les complexes immuns circulants semblent être les deux principaux facteurs responsables.

— Mais en dehors de ces exceptions le primum movens de la réaction qui aboutit à la formation de fibrine n'est pas connu. Différentes causes sont évoquées : la réduction du flux sanguin rénal, une altération des cellules endothéliales ou la présence de complexes antigènes-anticorps. Notons que la fibrinurie observée pendant 15 jours après la greffe s'observe même lorsque la compatibilité tissulaire entre donneur et receveur est parfaite (Lindquist, 282).

4) *Rôle de l'héparine dans la prévention de ces perturbations.*

Quel que soit le mécanisme de sa formation la fibrine compromet la fonction du transplant. Différents auteurs ont insisté sur l'intérêt de l'héparine dans les rejets de greffe. Des essais thérapeutiques ont été pratiqués chez l'animal essentiellement.

— Vassali (52) a montré que l'héparine réduisait ou empêchait la production de fibrine au cours des différentes néphropathies expérimentales.

— Mac Donald (288) au cours d'expérimentations chez le chien montre que l'héparine retarde le rejet aigu de quelques heures. Elle empêcherait les rejets suraigus si elle était administrée dès l'anastomose vasculaire.

— Slapack (449) ne constate pas d'effets bénéfiques de l'héparine dans les xenogreffes. Il met l'accent sur le rôle des anticorps circulants.

— Shehadeh (438) chez le rat a comparé l'action de l'héparine, de l'acide acétylsalicylique et des dicoumariques. Les transplantations sont pratiquées sans aucun traitement immunosuppresseur. Le rejet définitif apparaît le 7e jour. Aucune action préventive sur le rejet n'apparaît dans cette expérimentation. Des accidents hémorragiques provoquent la mort de dix rats sur onze, parmi ceux recevant de fortes doses d'héparine. Au 7e jour des lésions glomérulaires discrètes

sont notées chez l'un d'entre eux. Cet auteur considère que l'activation des facteurs de la coagulation est peut-être due aux lésions endothéliales provoquées par l'afflux des polynucléaires. Cette expérimentation montre donc les limites du traitement anticoagulant par l'héparine qui agirait simplement en diminuant l'importance des phénomènes secondaires du rejet. Son action anticomplémentaire joue sans doute un rôle mineur. De fortes doses d'héparine semblent nécessaires chez l'animal pour obtenir une action positive.

II. — ASPECTS ANATOMIQUES

La responsabilité de la G.A.T. dans la genèse de certaines lésions anatomiques est difficile à retenir dans nos observations. Nous n'avons pas noté de manifestations aiguës pouvant évoquer une glomérulonéphrite sérique ou à complexes immuns au cours des premiers mois de fonction du transplant.

Nous avons vu en effet que la protéinurie constatée au début a régressé dans la plupart des cas en particulier chez les malades qui se sont immunises (Obs. 1 et 11). Chez d'autres sa persistance était due à des complications urologiques (Obs. 6, 8 et 10).

La protéinurie est réapparue ensuite à l'occasion de manifestations de rejet aiguës ou chroniques, notées, avec une intensité variable, chez tous nos malades.

Nous allons donc décrire les principaux faits observés dans notre groupe de malades transplantés.

Nous verrons ensuite l'interprétation que l'on peut en faire à la lumière des données expérimentales que nous avons étudiées et des observations rapportées par d'autres équipes.

1. — LES FAITS CONSTATES

L'analyse des observations chez nos malades ayant subi une transplantation permet de retenir 19 biopsies rénales pratiquées chez 9 d'entre eux. Les deux autres en effet n'ont pas fait l'objet de contrôles histologiques au cours de l'évolution (Obs.6 et 11). Sur ces 19 prélèvements 7 ont été pratiqués environ une heure après l'anastomose vasculaire, au cours de la transplantation (Obs. 1, 2, 3, 4, 7, 9, 10).

Les autres biopsies se répartissent de la façon suivante :

— 5 malades ont eu une P.B.R. précoce, avant le 45e jour (Obs. 3, 5, 7, 9, 10), en raison de manifestations plus ou moins franches de rejet ou à l'occasion d'une réintervention sur la voie excrétrice (Obs. 10).

Le prélèvement a pu être comparé à celui effectué le jour de la transplantation chez 4 d'entre eux (Obs. 3, 7, 9, 10).

— 4 parmi ces patients (Obs. 3, 5, 7 et 9) plus 3 autres ont subi une biopsie du transplant après le 2e mois (Obs. 2, 4 et 8).

Le tableau XIV rassemble ces différentes données et les principales constatations anatomiques.

Une description détaillée a été faite dans chaque observation.

Nous avons dit que l'étude des coupes a été difficile et défectueuse en ce qui concerne les techniques d'immunofluorescence. Les résultats positifs enregistrés avec les antisérums spécifiques présentent un certain intérêt. Ils sont représentés sur le tableau XIV. Sur l'ensemble des résultats on peut, en effet, observer de faux négatifs.

— Les documents que nous possédons concernent donc essentiellement la microscopie optique et électronique.

Nous allons les décrire en les regroupant par ordre chronologique.

On peut distinguer trois groupes de biopsies rénales. Ce sont :

— *les P.B.R. très précoces* pratiquées dans l'heure qui suit le rétablissement de la circulation dans le transplant, au cours de l'intervention.

Les G.A.T. ont toujours été administrées avant le prélèvement, dès le début de l'anesthésie générale.

— *les P.B.R. précoces.* Ce sont celles réalisées entre le 1er jour et le 45e jour. La plupart ont été pratiquées au début du 2e mois A ce stade les lésions glomérulaires en rapport avec une éventuelle toxicité du sérum devraient pouvoir être observées.

— *les P.B.R. tardives* pratiquées dans notre groupe entre le 3e et le 15e mois.

LES BIOPSIES TRES PRECOCES.

Sept fois le transplant a ainsi été examiné. Seules les techniques de microscopie optique ont été utilisées. Nous signalons cependant que l'examen des coupes semi-fines a été pratiqué plusieurs fois. Ces coupes sont préparées à partir de fragments de parenchyme fixés et colorés suivant une technique déjà décrite (Hebreard, 198 bis). Elles permettent une analyse très fine des structures.

Aucune anomalie n'a été décelée en dehors de quelques signes de souffrance cellulaire constatés au niveau des tubes, de type néphrose osmotique.

Les glomérules ne paraissaient pas modifiés. Aucun signe évoquant des manifestations de rejet ou une agression toxique n'a été observé.

Les modifications floculaires décrites par certains auteurs n'ont pas retenu notre attention (243, 312, 510).

LES BIOPSIES PRECOCES.

Elles ont été réalisées chez 5 malades entre le 7e et le 40e jours (voir tableau XIV, Obs. 3, 5, 7, 9, 10).

Quatre d'entre eux présentaient des signes cliniques de rejet (Obs. 5, 7, 9, 10).

a) **Microscopie optique.**

□ *Les signes de rejet* constatés n'ont pas toujours été en rapport avec la séméiologie clinique. Cela est classique.

Chez 4 malades qui présentaient certainement une crise du transplant au moment de la P.B.R., l'examen histologique a confirmé

le diagnostic clinique dans deux cas (Obs. 7 et 9). Dans l'un de ces cas le malade avait, par ailleurs, une complication urologique sévère (Obs. 9). Ces crises aiguës réversibles du transplant ont présenté les caractères histologiques décrits chez l'homme (41, 107 bis, 194, 307). Elles ont associé de façon variable des infiltrats de cellules lymphoïdes pyroninophiles, un œdème interstitiel, des modifications glomérulaires minimes et parfois des altérations tubulaires.

Chez un autre patient l'apparition d'une anurie après une phase polyurique de 48 heures nous a conduit à pratiquer une biopsie au 7e jour (Obs. 3). Le rein paraissait normal en microscopie optique. La diurèse est réapparue 40 jours après.

□ *Les signes pouvant évoquer une atteinte toxique* due à la G.A.T. n'ont pas été observés en microscopie optique. Les glomérules sont apparus normaux, sauf dans un cas où un aspect exsudatif était signalé (Obs. 7).

b) **Microscopie électronique.**

Les mêmes prélèvements ont pu être étudiés en microscopie électronique chez 4 malades dont 3 présentaient des manifestations cliniques de rejet (Obs. 5, 7, 9).

Les résultats sont détaillés dans chaque observation et résumés dans le tableau XIV (Obs. 3, 5, 7, 9).

● *Les glomérules.*

Nous avons constaté sur tous les transplants des anomalies plus ou moins importantes de la membrane basale. Celle-ci est épaissie et présente parfois un aspect hétérogène (voir planches I, II et III).

L'existence d'un matériel fin, peu dense, plus ou moins granuleux est très fréquente. Nous l'avons observée à des degrés divers dans chaque cas, même sur la biopsie pratiquée au 7e jour. La répartition de ces dépôts le long de la membrane basale n'est pas homogène ; ils sont plus nets par endroits (planches II et III).

Aucune disposition linéaire n'a été notée.

L'endothélium était le plus souvent hyperplasique. Une oblitération de la lumière de certains capillaires a été observée dans quelques cas.

Les pédicelles des cellules épithéliales étaient souvent bien conservées et distinctes (planches I et III) mais fusionnées dans un cas (planche II).

Nous n'avons pas remarqué de dépôts extra-membraneux.

Nous n'avons pas observé d'images de nécrose vasculaire ni d'amas de fibrine avec thrombus leucoplaquettaire dans la lumière des vaisseaux.

Nous avons noté une fois la présence de débris cellulaires encombrant l'espace urinaire avec dépôts denses de fibrine (planche III). Nous avons observé dans un autre cas, d'une part des poly-

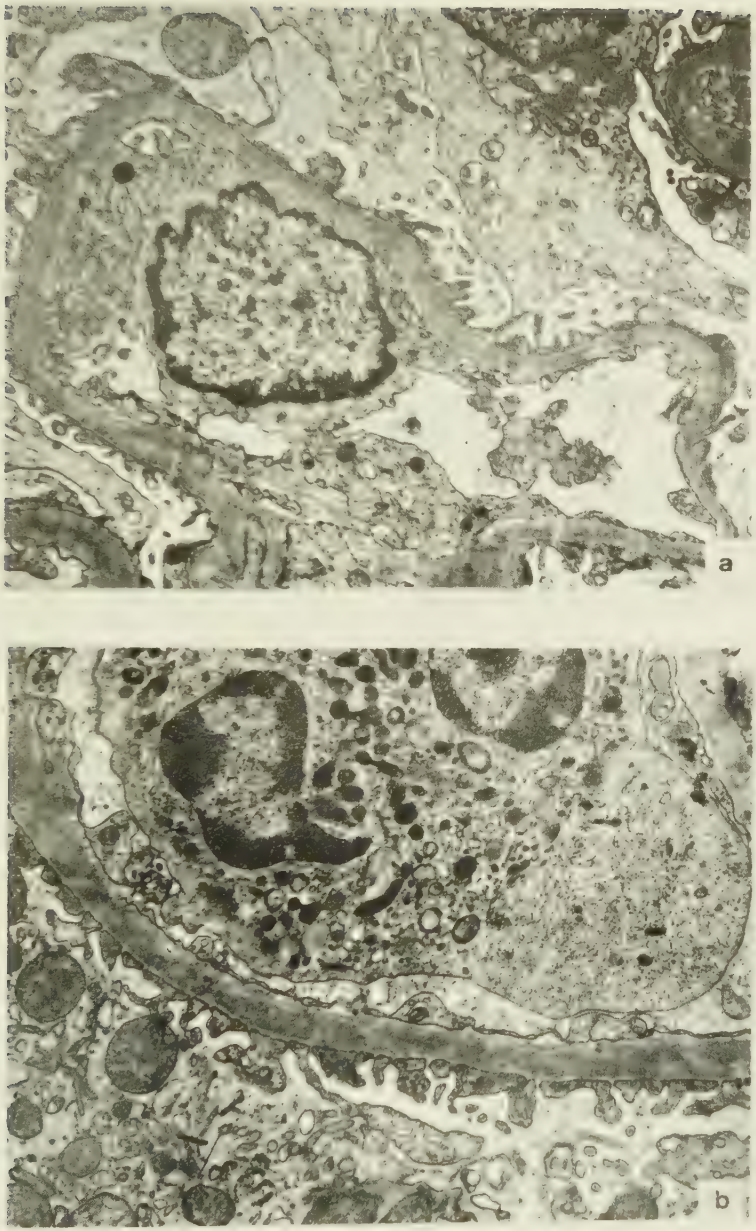


Planche 1

(Microscopie électronique - Obs. n° 7 - P.B.R. au 34e jour)

a) Floculus glomérulaire, on note une hyperplasie de l'endothélium et un aspect hétérogène de la membrane basale. Fusion partielle des pédicelles (× 4 000).

b) Polynucléaire au niveau d'une anse glomérulaire. Hétérogénéité de la membrane basale mieux visible (× 11 200).

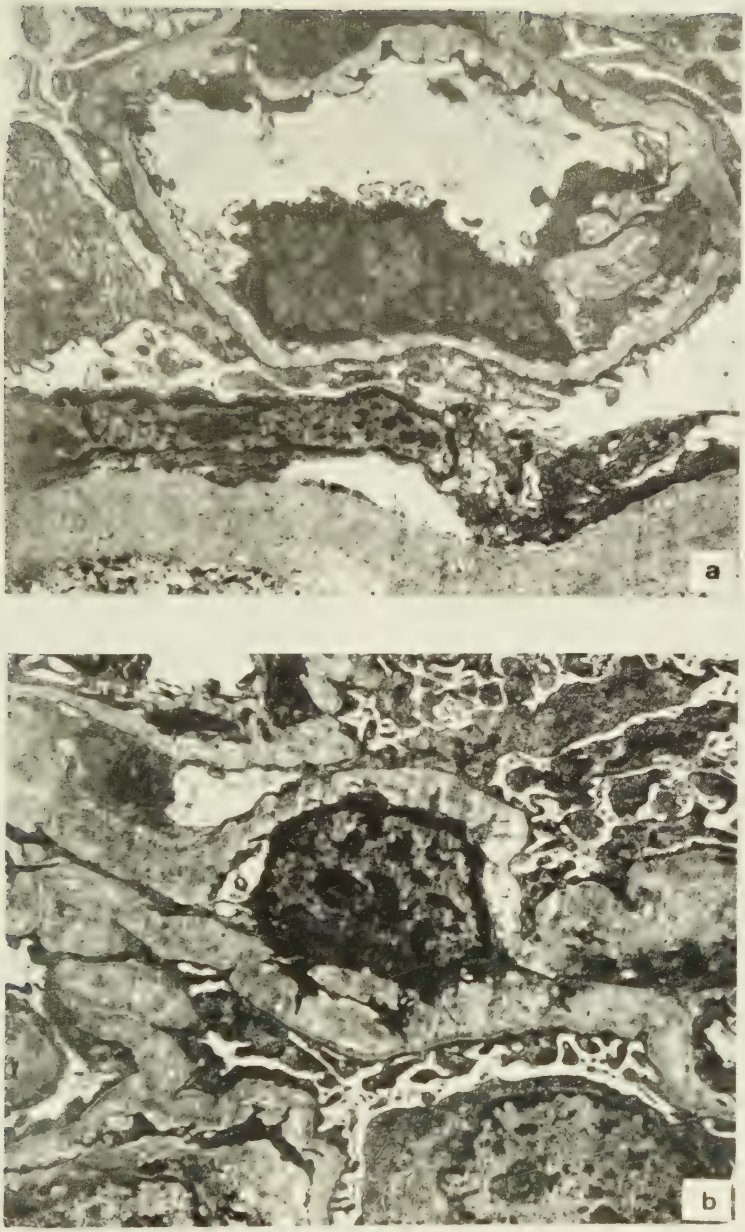
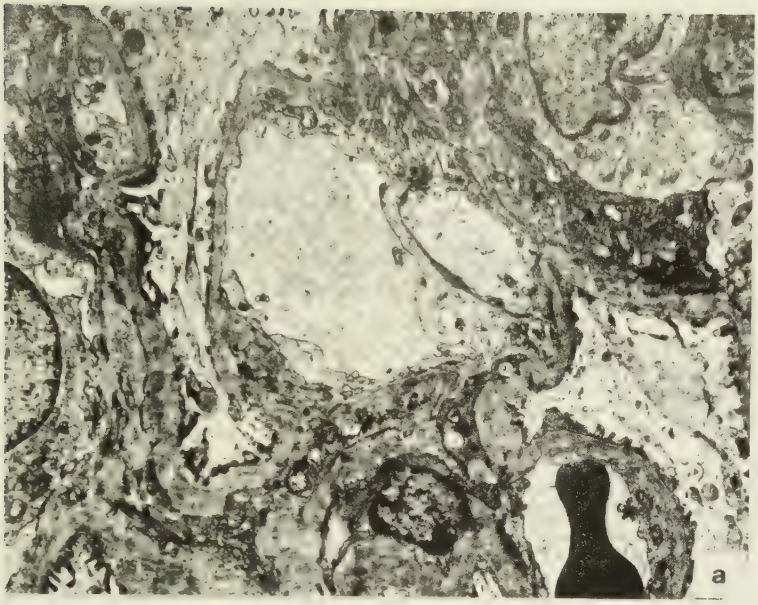


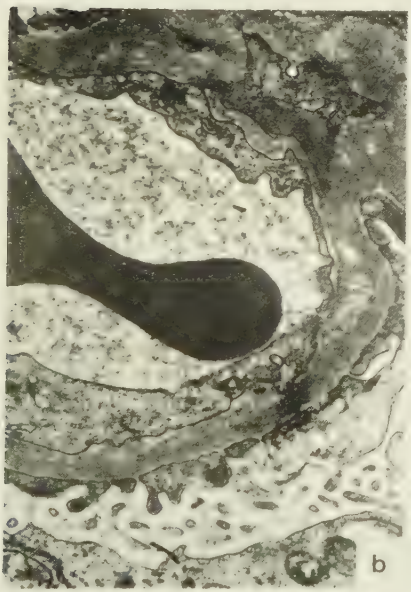
Planche 2

(Microscopie électronique - Obs. n° 9 - P.B.R. au 36e jour)

a) Fusion des pédicelles au contact de la membrane basale, petits dépôts granuleux sous-endothéliaux (× 5 000).

b) Dans cette zone du floculus l'épaississement de la membrane basale est net ; il est dû à l'existence d'un abondant matériel granuleux déposé sur son versant endothélial. Hypertrophie de l'endothélium obstruant ici la lumière d'une anse capillaire (× 4 200).





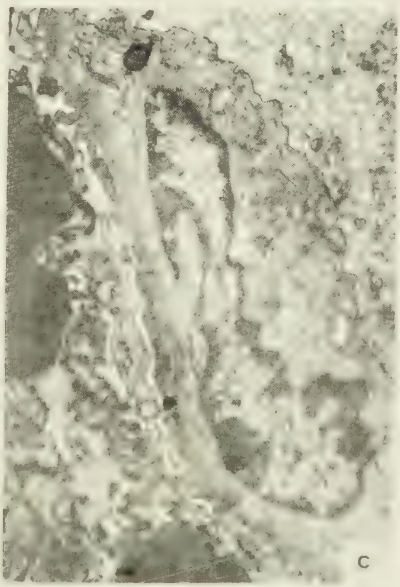


Planche 3

(Microscopie électronique - Obs. n° 5 - P.B.R. au 40e jour)

a) Aspect sensiblement normal du floculus en dehors de quelques épaississements et irrégularités de la membrane basale (× 3 300).

b) On voit mieux à ce grossissement le matériel granuleux sous-endothélial (même zone × 16 600).

c) Pédicelles non fusionnées mais existence de débris cellulaires et d'amas de fibrine dans l'espace urinaire (× 6 600).

nucléaires au contact de l'endothélium capillaire (planche I, P.B.R. 34e jour), dont l'abondance avait été signalées en microscopie optique (Obs. 7), d'autre part divers débris cellulaires dans la lumière des capillaires.

● *Les tubes.*

Dans un premier cas leur étude a été impossible en raison d'un défaut de fixation et de la petite taille du fragment (Obs. 3).

Dans un second cas des signes de souffrance cellulaire sont visibles au niveau des tubes proximaux, avec vacuolisation apicale, de nombreux lysosomes dans le cytoplasme et des mitochondries altérées. La bordure en brosse ne s'est pas modifiée (Obs. 5, P.B.R. du 40e jour).

Chez les autres malades les tubes ont été normaux.

● *L'interstitium.*

Nous avons constaté dans un cas au niveau des coupes ultrafines examinées, la présence de cellules mononucléées. Elles étaient associées à un œdème interstitiel (Obs. 7). Nous n'avons observé aucune image de fibrose. Les vaisseaux nous ont paru normaux.

Ainsi la principale anomalie constatée sur les fragments examinés concerne la paroi glomérulaire. La membrane basale est épaissie et souvent hétérogène. Cet épaississement se fait surtout aux dépens de son versant endothélial sur lequel un matériel granuleux fin, hyalin ou fibrinoïde est toujours noté. Il s'agit de biopsies pratiquées chez des sujets en période de rejet (sauf peut-être pour l'observation 3). Cet aspect rentre sans doute dans le cadre des glomérulite de rejet ; nous y reviendrons (194).

c) **Immunofluorescence.**

Les techniques d'immunofluorescence ont été appliquées aux prélèvements (Obs. 3, 5, 7 et 9, voir tableau XIV).

Deux d'entre eux (Obs. 7 et 9) provenaient de malades en période de rejet. Nous avons noté une fixation des sérums antifibrinogènes, anti IgM et anti C' au niveau du mesangium et dans certains capillaires glomérulaires.

Nous avons observé sur le troisième une fixation du sérum antifibrinogène au niveau du mesangium (P.B.R. au 7e jour, Obs. 3).

Enfin sur le quatrième prélèvement le sérum antiimmunoglobuline de cheval s'est fixé au niveau de la paroi des artérioles de façon parcellaire (Obs. 5). L'examen des glomérules, pratiqué sur un seul, n'a pas été, de ce fait, concluant.

LES BIOPSIES TARDIVES.

Très arbitrairement nous avons regroupé ainsi celles qui ont été réalisées après le 45e jour. Elles intéressent 7 malades (Obs. 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9).

Les principales constatations sont résumées à l'aide du tableau XIV.
L'aspect anatomique des transplants est moins homogène que précédemment.

a) **Microscopie optique.**

Les lésions intéressent les glomérules, l'interstitium et les vaisseaux.

— Les glomérules présentent un épaississement de leur paroi avec dépôts hyalins ou « fibrinoïdes ».

— L'interstitium est le siège d'une fibrose plus ou moins évoluée ; des infiltrats cellulaires peuvent y être observés en particulier au cours de crises du transplant.

— Les vaisseaux présentent des remaniements de leur paroi. Celle-ci est épaissie.

Dans un cas (Obs. 8) le prélèvement a été effectué au 65e jour à l'occasion d'une réintervention. De nombreux infiltrats cellulaires occupaient l'interstitium. Des lésions tubulaires ont été notées. Les glomérules paraissaient normaux. Ce malade présentait une fistule urinaire intarissable et un syndrome infectieux sévère, responsable du décès.

L'examen de la pièce de nécropsie a mis en évidence une pyélonéphrite.

Dans 4 cas (Obs. 2, 3, 5, 9), la P.B.R. a montré les signes de rejet chronique habituels. Ces malades présentaient une altération progressive des fonctions rénales. Deux d'entre eux ont eu une période d'anurie prolongée après la greffe (Obs. 2 et 3).

Dans deux autres cas la biopsie a été pratiquée à l'occasion d'une crise tardive du transplant (Obs. 4 et 7). De nombreux îlots cellulaires ont été observés dans l'interstitium, associés à un œdème et à une fibrose débutante.

b) **Microscopie électronique.**

Parmi les 7 biopsies tardives, 5 ont fait l'objet d'une étude ultrastructurale (Obs. 2, 4, 5 et 9) qui a pu être comparée à un prélèvement antérieur dans 2 cas (Obs. 5 et 7). Mais cette comparaison n'a présenté d'intérêt que pour une seule malade en raison de la qualité technique des coupes examinées (Obs. 5).

— *Dans un cas* (Obs. 8) la P.B.R. pratiquée le 65e jour a mis en évidence des signes de souffrance cellulaire au niveau de cellules épithéliales et tubulaires. On a noté en particulier au niveau des tubes, des signes de régénérescence cellulaire active, une vacuolisation du cytoplasme et une ballonnisation des mitochondries. Les glomérules étaient moins atteints. Les pédicelles des cellules épithéliales étaient distinctes. Les membranes basales n'étaient pas épaissies mais plissées. Un matériel granuleux était observé par endroits sur leur

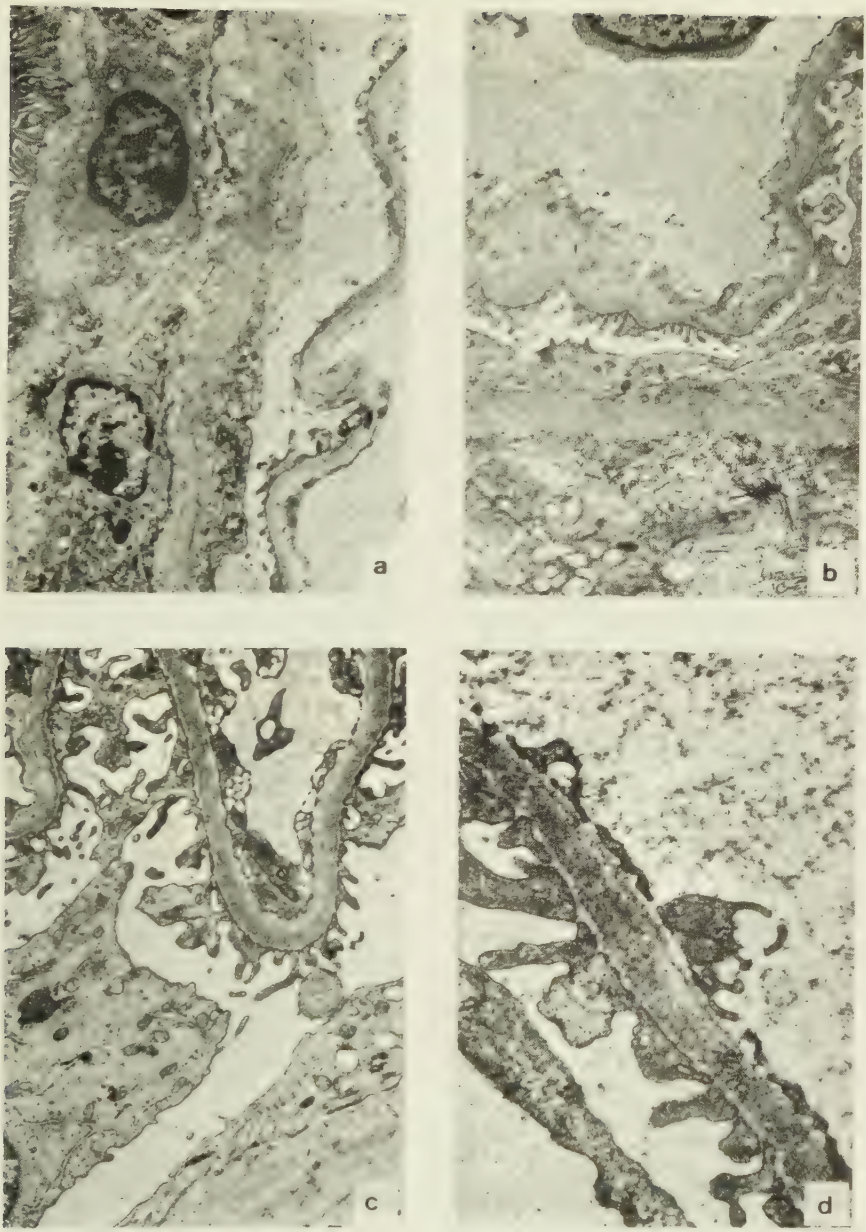


Planche 4

(Microscopie électronique - Obs. n° 5 - P.B.R. au 11e mois)

a) Fibrose interstitielle périglomérulaire avec cellules mononuclées libres et intracapillaires (× 3 000).

b) Dépôts sous-endothéliaux plus volumineux et plus hétérogènes que sur la 1re P.B.R. (Planche 3). Fusion partielle des pédicelles (× 3 300).

c) Aspect linéaire des dépôts qui semblent « doubler » la membrane.

d) Même aspect à un plus fort grossissement (× 14 300).

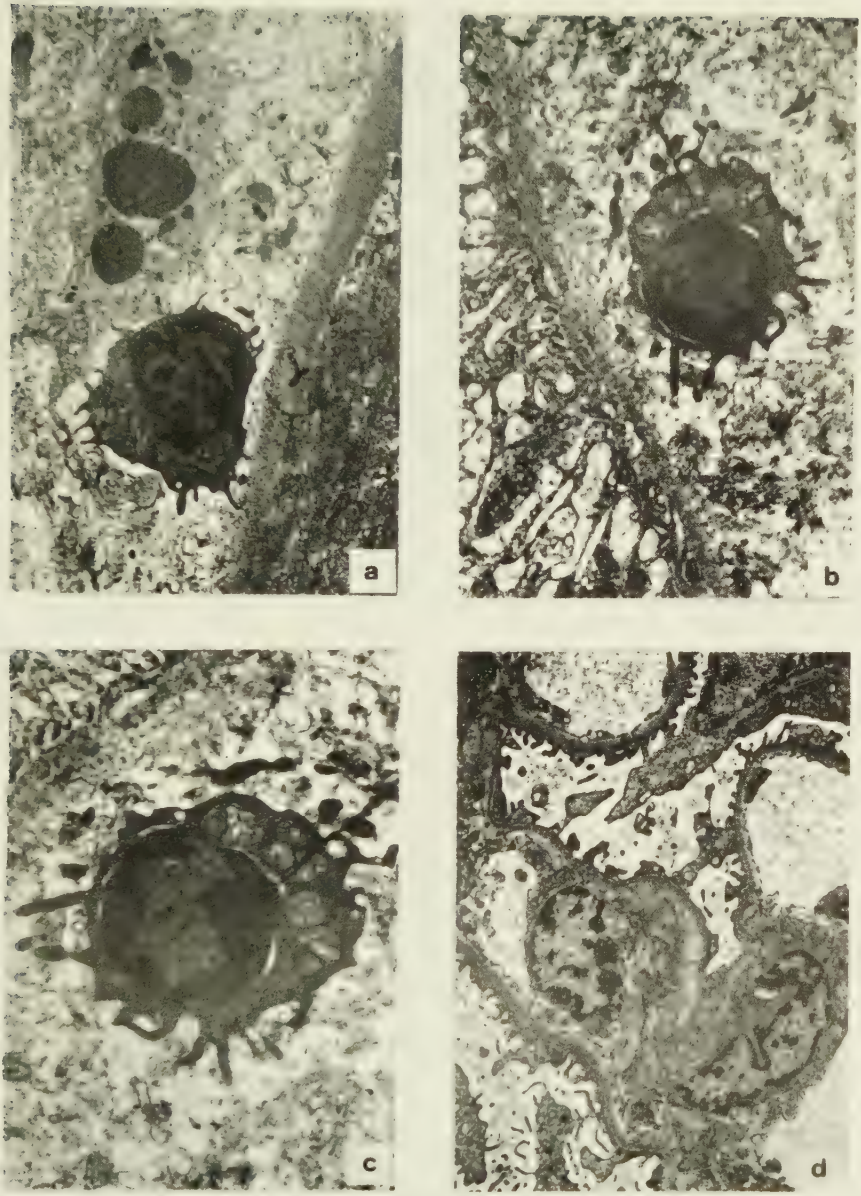


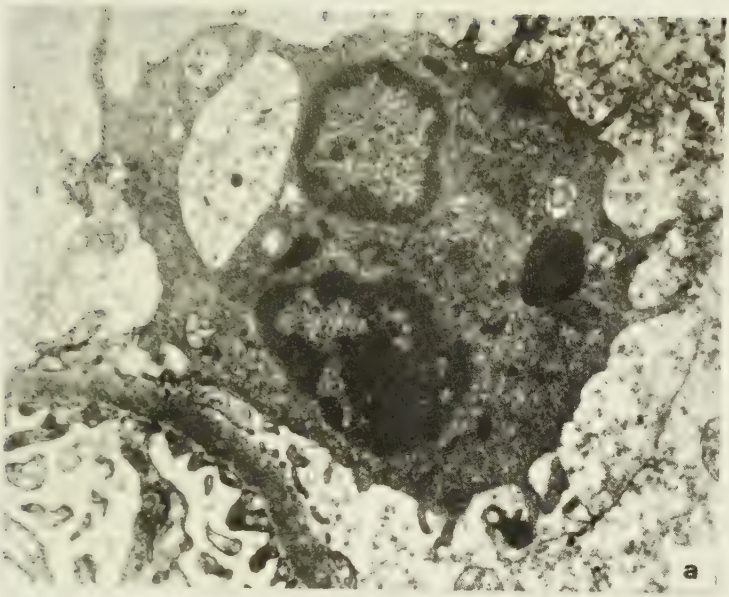
Planche 5

(Microscopie électronique - Obs. n° 4 - P.B.R. au 13e mois)

a) Cellule mononuclée au contact de la capsule glomérulaire (× 3 300).

b) Lymphocyte au contact d'un tube (× 3 300).
— Même lymphocyte à un plus fort grossissement. Noter l'abondance du chondriome et l'importante activité de la membrane cytoplasmique (× 11 300).

d) Floculus d'aspect normal en dehors de l'existence de quelques dépôts sous-endothéliaux (× 1 700).



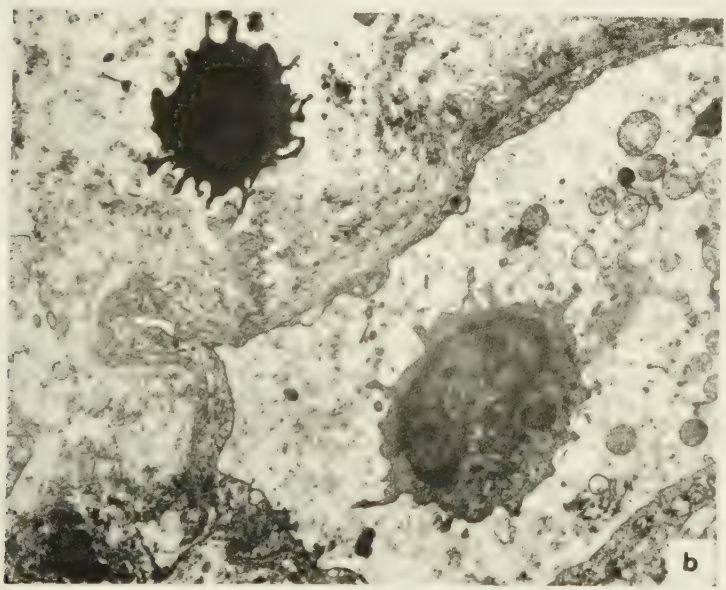


Planche 6

(Microscopie électronique - Obs. n° 4 - P.B.R. au 13e mois)

a) Monocyte au contact de l'endothélium dans une anse glomérulaire (× 7 000).

b) Capillaire péritubulaire. Lymphocyte dans l'interstitium. Monocyte dans la lumière (× 3 000).

	Date P.B.R.	Optique	Microscopie électronique
Obs. 2	1er jour	Néphrose osmotique.	
ROU...	4me mois	Fibrose interstitielle Infiltrat cellulaire.	Hypertrophie cellules endothéliales. Epaississement membrane basale, dépôts granuleux sous-endothéliaux.
	1er jour	Néphrose osmotique.	
Obs. 3	7me jour	Normal.	Fin matériel granuleux sous-endothélial. Glomérules : fusion étendue des pédicelles.
AGO...	120me jour	Infiltrat cellulaire Fibrose interstitielle.	
MOS...	1er jour	Rein normal.	
Obs. 4	15me mois	Glomérules peu modifiés. Dépôts « fibrinoïdes » sur paroi capillaire. Infiltrats cellulaires.	Glomérules : dépôts granuleux sous-endothéliaux. Interstitium : nombreuses cellules lymphoïdes.
Obs. 5	40me jour	Altérations tubulaires. Pas de signe de rejet.	Glomérules : fins dépôts sous-endothéliaux. Tubes : signes de souffrance des cellules épithéliales.
MIC...	11me mois	Glomérule : dépôts fibrinoïdes dans les parois capillaires. Fibrose interstitielle. Pas de signe de rejet aigu.	Dépôts granuleux sous-endothéliaux avec parfois aspect linéaire.
Obs. 7	1er jour	Rein normal.	
	36me jour	Aspect exsudatif floculus. Pas de signe de rejet.	Hypertrophie cellulaire polynucléaires. Basale peu modifiée.
BRO...	5me mois	Infiltrat cellulaire, œdème interstitiel. Rejet aigu.	Cellules lymphoïdes dans l'interstitium. Fibrose = pas de glomérules.
Obs. 8	65me jour	Glomérules normaux Lésions tubulaires Infiltrats cellulaires.	Glomérules : dépôts fins sous-endothéliaux, parfois granuleux. Tubes : souffrance cellulaire marquée.
	1er jour	Néphrose osmotique.	
Obs. 9	36me jour	Modifications minimes. Un seul infiltrat cellulaire Rejet ?	Glomérules : dépôts granuleux sous-endothéliaux. Net épaississement basale.
PEL...	7me mois	Sclérose interstitielle. Pas d'infiltrat.	
Obs. 10	1er jour	Rein normal.	Non pratiqué.
BIA...		Infiltrats cellulaires dans l'interstitium. Rejet ?	

Immunofluorescence	Remarques	Nécropsie
	Période anurique = 35 jours.	
	Rejet clinique.	
	Période anurique = 40 jours.	15ème mois fibrose interstitielle.
)épôts de fibrine dans le nesangium. Résultats négatifs sous réserve (incident technique).	Anurie après polyurie initiale.	Infiltrats cellulaires.
		Pyélonéphrite.
	Rejet clinique. Infection urinaire.	
ibrine : quelques dépôts ans quelques artérioles.	Rejet clinique.	
mmunoglobuline cheval = uelques plaques fluorescentes dans paroi des artérioles. Résultat négatif ous réserve.	Rejet clinique.	
interprétable.	Rejet clinique.	
M + C' + fibrine dans mesangium et certains pillaires. Dépôts non liaires.	Rejet clinique.	
nterprétable.	Réintervention : — fistule urinaire — pyurie — septicémie.	130ème jour nombreux infiltrats cellulaires dans le tissu interstitiel. Pyélonéphrite. Rejet associé.
n + C' + fibrine sous membranes basales. pôts non linéaires.	Rejet clinique.	
n pratiqué.		120ème jour = infiltrats cellulaires diffus dans l'interstitium.
	Réintervention : — fistule urinaire — rejet clinique.	Pyélonéphrite.

TABLEAU XIV

versant endothélial Au niveau de l'interstitium on a constaté une fibrose très marquée autour de petits vaisseaux et quelques cellules mononuclées. Cette biopsie intéressait le transplant d'un malade présentant une complication urologique et infectieuse grave.

— *Dans deux autres cas* (Obs. 4 et 7) la biopsie a été pratiquée en raison d'une crise tardive du transplant.

Observation 4 : crise du 15e mois.

Nous avons observé des modifications glomérulaires minimes, la présence de très peu nombreux dépôts fibrinoïdes ou hyalins sous-endothéliaux et au niveau du mesangium. La membrane basale était très nettement plissée mais de façon discontinue. Elle n'était pas épaissie. L'endothélium était normal. Certaines anses du floculus étaient libres d'hématies et paraissaient vides, d'autres étaient encombrées de débris cellulaires. Il existait une fusion partielle des pédicelles (planche V). De nombreuses cellules mononuclées étaient visibles au niveau de l'interstitium, de certains capillaires, au contact de l'endothélium vasculaire, de l'adventice des artérioles, de la capsule de Bowmann et des tubes. Elles présentaient toutes une importante activité de la membrane cytoplasmique. Il s'agissait de monocytes et de lymphocytes dont certains possédaient un cytoplasme volumineux, riche en ribosomes, et un chondriome abondant (voir planches V et VI).

Des cellules mononuclées infiltrant le transplant ont été décrites dès 1962 par Galle (165 bis). Elles ont en général l'aspect de lymphocytes, monocytes ou histiocytes qui paraissent immatures, avec dans le cytoplasme un reticulum endoplasmique très réduit mais de nombreux ribosomes (Dalton, 109).

Nous avons été saisis dans notre observation par l'importante activité de membrane des cellules infiltrant le transplant.

Observation 7 : Crise du transplant du 5e mois.

La fixation défectueuse ne permettait pas une étude précise des glomérules, des membranes basales en particulier.

La lumière des capillaires glomérulaires était obstruée par des débris cellulaires, de nombreuses hématies et des cellules monunuclées.

Nous n'avons pas observé d'agrégats plaquettaires.

Les cellules endothéliales étaient très hypertrophiées.

Les membranes basales étaient nettement plissées dans certaines zones, cela sans doute en raison d'un processus d'ischémie (194).

L'interstitium était encombré de cellules d'aspect lymphoïde ou histiocytaire. On y remarquait des plasmocytes.

— *Dans une dernier cas,* la P.B.R. a été pratiquée au 11e mois. Il s'agissait d'un rejet chronique irréversible avec fonction rénale très médiocre.

Observation 5 : Chez cette malade une biopsie avait été pratiquée 10 mois auparavant, 35 jours après la transplantation. Cette

observation est très intéressante car elle a montré non seulement la persistance des dépôts sous-endothéliaux mais aussi leur extension. Ceux-ci étaient disposés par endroits de façon linéaire (comparer la planche III et la planche IV). La lumière des capillaires était réduite.

Par ailleurs on notait une fusion partielle des pédicelles.

L'interstitium était envahi par une fibrose engainante très marquée. Des cellules mononuclées étaient observées.

c) **Immunofluorescence.**

Les fragments de parenchyme rénal destinés à ces techniques ont intéressé 3 malades (Obs. 4, 5 et 8). En raison d'un incident, deux des prélèvements se révélèrent ininterprétables.

Pour le troisième malade (Obs. 4) des dépôts de fibrine étaient constatés au niveau de quelques artérioles. Les autres antisérums ne se fixaient pas.

2. — L'INTERPRETATION DES FAITS

La pathologie du rein transplanté chez l'homme est source de longues discussions et de multiples travaux. L'apport de l'expérimentation animale est précieux pour l'interprétation d'effets qui ne sont pas toujours identiques.

Les lésions observées, en particuliers au niveau de la membrane basale, sont très probablement en rapport avec un conflit immunologique.

Mais quel est le mécanisme de ce conflit ?

1. une glomérulite de rejet ?
2. une glomérulonéphrite de récidive ?
3. une glomérulonéphrite primitive du greffon ?
4. une glomérulonéphrite toxique secondaire aux injections de G.A.T. ?

Avant d'essayer de répondre, rappelons les principaux traits de la pathologie du rein transplanté chez l'homme.

LA PATHOLOGIE DU TRANSPLANT CHEZ L'HOMME NON SOUMIS A UN TRAITEMENT PAR LES G.A.L.

Nous n'allons pas décrire toutes les lésions qui peuvent être observées au cours de la vie du transplant, elles sont analysées très longuement par la plupart des auteurs dans diverses publications (14, 41, 61, 194, 215, 246, 306, 307, 353, 385 bis, 454, 513).

Nous nous attacherons essentiellement aux modifications glomérulaires puisque c'est le premier point d'impact d'une éventuelle action toxique de la G.A.T.

a) **Les manifestations de rejet.**

Leur mode d'expression est des plus divers. Elles peuvent être aiguës ou chroniques, précoces ou tardives.

REJET SURAIGU PRECOCE.

Il s'agit d'un rejet survenant immédiatement après la transplantation de caractère massif et brutal. Il a été décrit pour la première fois par Kissmeyer-Nielsen (246). D'autres équipes ont signalé des cas analogues (14, 41, 193, 386, 454, 513). Nous en avons observé un au début de notre expérience (347 bis).

Ces rejets sont caractérisés par l'existence de microthromboses diffuses artériolaires et capillaires. La C.I.V. est en effet constante. En microscopie électronique des dépôts hyalins ou fibrinoïdes sous-endothéliaux sont observés (386).

— Leur mécanisme de production n'est pas encore bien connu. La présence d'anticorps circulants préexistants chez le donneur et dirigés contre les antigènes de transplantation est en cause dans la plupart des cas. On les a donc assimilés à un phénomène d'Arthus (194). Mais d'autres mécanismes ont été évoqués lorsque les anticorps circulants paraissaient absents.

Starzl évoque l'action cytotoxique pour l'endothélium vasculaire d'un agent non spécifique, tel qu'une endotoxine bactérienne. Cette endotoxine déclencherait une réaction de type Schwartzman (454).

En pratique il faut éviter de transplanter des malades présentant de tels anticorps circulants, sachant bien cependant que les techniques employées pour la détection de ces anticorps ne sont peut-être pas suffisamment sensibles (Jeannet, 224).

L'immunisation des patients peut être due à une première greffe, des grossesses antérieures, une sensibilisation bactérienne ou des transfusions itératives (Caseley, 94).

REJETS AIGUS REVERSIBLES.

Ce sont les « crises du transplant » suivant le terme d'Hamburger (107 bis, 194). Ces crises peuvent être précoces, situées entre le 2e et le 15e jours, ou tardives. Leurs caractères sont sensiblement les mêmes, cependant les crises précoces sont plus spectaculaires tant dans leur mode d'apparition que dans la réversibilité sous l'effet de la thérapeutique.

On retrouve sur le plan anatomique les caractères décrits chez l'animal ; présence de nombreux infiltrats cellulaires dans l'interstitium.

Les glomérules sont le siège de modifications minimes bien analysées par Calne (88), Hamburger (194), Hume (215) et Merrill 306. Une étude très détaillées a été faite à propos de 50 biopsies

par Porter (386).

● *En microscopie optique.*

Les glomérules paraissent en général peu touchés. Dans certains cas et en particulier dans les rejets précoces des quinze premiers jours on peut observer des thromboses intraglomérulaires avec présence de fibrine, de plaquettes et de poynucléaires.

Enfin les glomérules paraissent assez souvent normaux.

● *En microscopie électronique.*

Les glomérules sont remaniés.

— Porter (386) constate dans les rejets aigus précoces réversibles, certaines anses floculaires obstruées par des amas de plaquettes. Celles-ci possèdent parfois des pseudopodes qui s'insinuent entre l'endothélium et la membrane basale ; certaines sont pâles, dépourvues de lysosomes et de mitochondries.

Il note aussi des amas de fibrine au niveau du thrombus. Les cellules épithéliales et endothéliales sont hypertrophiées.

Des microvillosités sont observées au niveau des cellules épithéliales. Les pédicelles sont plus ou moins fusionnées.

Un matériel amorphe, peu abondant, sous-endothélial est constaté au niveau de certaines anses capillaires.

— Dans les rejets aigus tardifs les lésions sont moins frappantes. On constate essentiellement des dépôts granuleux sous-endothéliaux avec un épaississement de la membrane basale.

● *L'immunofluorescence.*

Des dépôts d'immunoglobulines IgG et IgM sont souvent notés sur les glomérules ou sur les artérioles. Une fixation des sérums anti 6^1C globuline est fréquente sur ces fragments biopsiques (Berger, 60, 61, 62). Ces dépôts sont constatés dans la moitié des cas. En dehors des crises ils sont constatés dans 27 % des cas.

Mackenzie (292) constate des dépôts d'IgG et d'IgM dans 2/3 des cas et montre souvent une fixation des sérums antifibrinogène et anti-complément. La fixation du sérum anti IgA est rare et non spécifique. Ces dépôts d'IgG, IgM et 6^1C globuline disparaîtraient dans certains cas après la crise.

REJETS CHRONIQUES.

Ils sont constatés à l'occasion de biopsies systématiques chez des patients dont les fonctions du transplant sont parfois correctes. Des signes d'insuffisance rénale peuvent apparaître insidieusement. Dans ces cas les lésions sont plus évoluées. L'apparition d'une fibrose interstitielle plus ou moins extensive et de lésions vasculaires caractérisent ces formes de rejet. Ils réagissent mal à la thérapeutique. Mais l'utilisation d'un traitement anticoagulant au long cours permettrait de réduire de façon importante l'étendue des lésions vasculaires (Kincaid-Smith, 242 bis).

Les modifications glomérulaires constatées peuvent être observées dans d'autres circonstances.

Elles font discuter essentiellement la possibilité d'une récidive de la néphropathie originelle ou glomérulonéphrite propre du transplant On pourrait ainsi opposer les glomérulites de récidive aux glomérulites de rejet.

Ces glomérulites de rejet ont été bien étudiées en microscopie électronique par différents groupes (14, 193, 194, 215, 306, 308, 386).

● *En microscopie optique.*

Les lésions constatées sont très diverses.

Les glomérules, dans certains cas, paraissent normaux.

— Porter (386) observe, chez 46 patients dont le transplant a été examiné en dehors de tout épisode de rejet, des modifications glomérulaires dans 24 cas.

Un épaississement de la paroi des capillaires est noté dans 63 % des cas, mis en évidence par la coloration P.A.S. Cet épaississement n'intéresse pas toutes les anses. De larges dépôts d'un matériel analogue sont constatés dans le mesangium. L'ensemble peut évoquer une glomérulonéphrite lobulaire.

Plus rarement ce processus est diffus et fait penser à une glomérulonéphrite membraneuse. Il existe souvent une prolifération des cellules intercapillaires et des synéchies capsulofloculaires. Les cellules épithéliales sont parfois hypertrophiées.

Des dépôts extra-membraneux ont été observés seulement dans deux cas.

● *En microscopie électronique.*

Les dépôts sous-endothéliaux sont retrouvés dans tous les cas, même lorsque les glomérules paraissent normaux en optique (Porter, 386). Leur répartition n'est pas régulière. Leurs dimensions sont variables. Ils font parfois saillie dans la lumière des capillaires.

Des fragments de cytoplasme et des organites cellulaires semblent par endroits avoir été incorporés dans ce matériel. Ces dépôts ont été retrouvés avec une grande fréquence par d'autres auteurs (14, 194, 215, 308).

Un plissement anormal des membranes basales peut être noté (Hamburger, 194).

Les cellules endothéliales sont hypertrophiées dans 75 % des cas. Leur cytoplasme est abondant et cela entraîne souvent une réduction de la lumière des capillaires qui peuvent paraître obstrués. L'aspect « fenêtré » de la couche endothéliale peut disparaître (Hume, 215).

Des agrégats de plaquettes et de polynucléaires n'ont été observés que très rarement au niveau des capillaires en dehors des périodes

de rejet. Porter les constate deux fois au niveau des seuls transplants qui présentent des dépôts extramembraneux.

Les cellules épithéliales du feuillet viscéral de la membrane basale sont souvent volumineuses. Une fusion de leurs pédicelles est fréquente, plus ou moins étendue. Elles présentent parfois des microvillosités (386).

Les transplants dont les glomérules paraissent normaux, accusent les mêmes anomalies en microscopie électronique mais 59 % d'entre eux n'ont pas d'épaississement de la membrane basale. Les dépôts sous-endothéliaux sont moins abondants.

● *Immunofluorescence.*

Une fixation du sérum antifibrinogène est assez souvent constatée sur les dépôts sous-endothéliaux au niveau du mésangium (61, 73).

Les sérums anti IgG, anti IgM et anti IgA se fixent plus rarement.

b) **Les glomérulites de récidive.**

— Murray et Merrill (348 bis) signalent de tels faits dès 1958 à propos de transplantations entre jumeaux vrais.

— Lerner et Dixon (269) rapportent un cas dans lequel les anticorps anti-membrane basale disparaissent du sérum après la greffe alors qu'ils étaient apparus après la néphrectomie du rein propre, pratiquée avant la transplantation.

Ces anticorps sont retrouvés par immunofluorescence dans la biopsie du transplant. Ils sont fixés le long de la membrane basale.

— L'aspect histologique de ces glomérulonéphrites de récidive n'est pas toujours identique à celui des reins propres (Merrill, 308).

— Berger et Galle (59, 166) rapportent cependant trois observations dans lesquelles la glomérulonéphrite primitive réapparaît sur le greffon avec les mêmes caractères anatomiques 9 à 12 mois après la transplantation. Les lésions glomérulaires y sont caractérisées par la présence de dépôts denses au sein de toutes les membranes basales du rein.

Ainsi la néphropathie initiale peut réapparaître au sein du transplant. Ces récidives sont beaucoup plus rares dans les homotransplantations rénales que dans les transplantations entre jumeaux vrais, sans doute du fait que le traitement immunosuppresseur n'a pas toujours été prescrit pour ces dernières.

c) **Les glomérulonéphrites primitives du greffon.**

Il paraît probable qu'une glomérulonéphrite primitive puisse atteindre un transplant rénal. Une observation rapportée par Merrill (308) semble le démontrer.

LA PATHOLOGIE DU TRANSPLANT CHEZ L'HOMME TRAITE PAR DES G.A.L.

a) **Analyse des faits rapportés par d'autres équipes.**

— Les G.A.L. n'ont pas paru néphrotoxiques chez l'homme.

★ En effet, selon Merrill (308) les malades traités par des G.A.L. présenteraient une fois sur deux des dépôts d'immunoglobulines de cheval dans la paroi des capillaires glomérulaires. Cependant aucune manifestation clinique ne peut leur être rattachée.

★ Starzl (453) sur 7 biopsies pratiquées ne trouve pas de lésions plus importantes que celles constatées sur les malades n'ayant pas reçu de G.A.L. L'immunofluorescence ne décèle ni globuline de cheval ni IgG humaines.

Dans deux cas il note une fixation des sérums anti $6^{1}C$ globuline et anti IgM.

Il ne constate aucune maladie sérique ni néphrite de Masugi chez 20 malades traités (456).

★ Traeger (485, 486) malgré des traitements prolongés ne décèle pas de dépôts d'immunoglobulines de cheval au niveau des glomérules.

— Plus récemment de nouvelles publications paraissent moins rassurantes.

★ Taylor (471) rappelons-le, constate une néphrotoxicité très marquée des G.A.L. qu'il utilise. Les essais thérapeutiques sont interrompus. Un malade traité avec ce sérum par Dixon présente une glomérulonéphrite 2 mois et demi après le traitement (17 injections).

Les autres malades n'accusent pas de signes particuliers malgré l'importante activité anti-membrane basale du sérum.

★ Thiel (476) étudie 13 patients traités par des G.A.L. au cours de la transplantation.

Les techniques d'immunofluorescence et de microscopie électronique sont appliquées pour 15 biopsies.

Ses observations sont très intéressantes car le sérum utilisé s'est révélé néphrotoxique chez le singe après administration de fortes doses. Les animaux traités présentaient une glomérulonéphrite sévère par anticorps anti-membrane basale avec ses deux phases caractéristiques. Les constatations faites chez ces 13 patients font discuter la même complication :

En immunofluorescence :

— 11 transplants présentent des dépôts d'immunoglobuline de cheval sans complément ni IgG humaines associées. Ces images correspondraient à une « phase hétérologue incomplète de glomérulonéphrite toxique » par anticorps anti-membrane basale.

— chez 2 patients des dépôts linéaires associés à du complément, sont notés. Il s'agissait ici d'une « phase hétérologue complète ». Le seul malade subissant un traitement discontinu par l'aza-

thioprine présente des dépôts épais sur la paroi des capillaires glomérulaires associant IgG humaines, complément et immunoglobulines de cheval. Il s'agirait là d'une phase autologue de la glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale.

En microscopie électronique:

Ces différentes biopsies ont montré des dépôts sous-endothéliaux identiques à ceux décrits dans les glomérulites de rejet. Deux patients ont eu deux biopsies itératives. Celles-ci ont montré que ces dépôts étaient stables.

b) **Analyse de nos observations - Conclusions.**

★ Nous avons vu dans la première partie de ce travail que les lots de sérum utilisés ne présentaient pas d'action néphrotoxique chez l'animal. La recherche d'anticorps antimembrane basale s'est révélé négative.

Nos constatations chez l'homme, en particulier en microscopie électronique, sont tout à fait superposables à celles réalisées par d'autres groupes chez des malades non traités par les globulines antilymphocytaires (194, 386).

Nous avons fait la même observation sur des transplants de malades traités par d'autres globulines (G.A.L. canal thoracique).

Notre étude par les techniques d'immunofluorescence s'est heurtée à des difficultés techniques qui rendent les résultats difficilement interprétables.

★ Dans 2 cas (Obs. 7 et 9) des sérums anti IgM, anti C' et antifibrine se sont fixés dans les glomérules. Cette fixation n'était pas linéaire. Rappelons qu'il s'agissait d'épisodes du rejet aigu survenus au début du 2^{e} mois.

★ Dans 1 cas (Obs. 5) le sérum anti-immunoglobulines équines se fixe sur des dépôts denses au niveau des artérioles. Les glomérules sont difficiles à interpréter.

Cette observation appelle un commentaire.

En effet elle concerne une malade dont les biopsies itératives ont mis en évidence des dépôts sous-endothéliaux qui, selon nous, se sont accentués et ont pris une disposition linéaire (planches III, IV). De plus, une fixation de globulines équines est notée en immunofluorescence (c'est le seul cas). On peut donc se demander s'il ne s'agit pas de signes en faveur d'une glomérulonéphrite par anticorps anti-membrane basale. Le rejet aigu constaté au 42^{e} jour correspondrait alors à la phase autologue de la maladie ? Nous ne le pensons pas car la fonction du transplant s'est améliorée après la corticothérapie ; la protéinurie a disparu après le 2^{e} mois ; la malade a conservé une fonction rénale correcte pendant 8 mois. Des signes de rejet subaigu puis chronique sont apparus ensuite. Les doses d'azathioprine tolérées pendant les 2 premiers mois étaient d'ailleurs importantes.

Quoi qu'il en soit, même si ces dépôts linéaires correspondent à une fixation d'anticorps anti-membrane basale la malade n'a pas présenté de signes cliniques d'une telle maladie.

Thiel a montré que de tels dépôts même lorsqu'ils associent IgG humaine complément et immunoglobulines de cheval n'entraînent pas obligatoirement de manifestations pathologiques (476). Cela est sans doute à mettre à l'actif du traitement immunosuppresseur associé.

En définitive des lésions glomérulaires doivent être rattachées aux phénomènes immunologiques du rejet de greffe. Chez une malade les dépôts linéaires constatés en microscopie électronique peuvent évoquer l'action d'anticorps anti-membrane basale mais l'évolution et les constatations faites par d'autres groupes nous incitent à retenir la responsabilité d'un mécanisme de rejet dans la détérioration des fonctions du transplant après une année d'évolution. Rappelons que cette patiente a été transplantée « en urgence » malgré un rapport d'histocompatibilité très défavorable (N.H.R. = 0,11).

Cette dernière notion est sans doute la plus importante à retenir. En effet différents auteurs ont constaté que l'importance des lésions glomérulaires était en rapport avec le degré d'incompatibilité existant entre donneur et receveur. Pour être plus exact disons que les lésions glomérulaires sont discrètes dans les séries où une bonne compatibilité tissulaire existe, en particulier dans le groupe des transplantations effectuées avec un donneur apparenté identique ou semi-identique (190, 214).

Porter (386) signale cette particularité à partir de ses observations.

Jeannet (226) a montré que les malades présentant des anticorps sériques dirigés contre les antigènes de transplantation présentent les lésions glomérulaires les plus importantes.

Merril (308) considère que ces anticorps dirigés contre les antigènes d'histocompatibilité pourraient former des complexes solubles. Ceux-ci se fixeraient ensuite sur les glomérules.

Ainsi un mécanisme analogue à la maladie des complexes autologues décrits par Heymann pourrait expliquer les glomérulites observées. En effet la libération importante d'antigènes de membrane basale provoquée par le traumatisme opératoire de la greffe pourrait déclencher chez le receveur une réaction du même type. Les antigènes streptococciques et certains virus pourraient de la même façon favoriser l'apparition de complexes solubles. Le traitement immunosuppresseur faciliterait de telles réactions avec les agents infectieux.

Enfin certains auteurs suggèrent que les immunosuppresseurs utilisés peuvent aussi provoquer directement des modifications de la membrane basale glomérulaire. L'action nocive de doses élevées de corticoïdes a été démontrée (308).

Pour Najarian (353) l'azathioprine, en modifiant le métabolisme des membranes basales, jouerait aussi un rôle.

C. — AUTRES EFFETS SECONDAIRES

L'immunosuppression provoquée par les globulines antilymphocytaires serait responsable de l'apparition de tumeurs malignes et de complications infectieuses.

Leur toxicité propre favoriserait aussi certaines déterminations viscérales.

1. - **Effets sur la carcinogenèse.**

a) *L'expérimentation animale.*

Elle a pour but de préciser le rôle des G.A.L. dans la genèse de ces complications.

Les principaux travaux publiés concernent des expérimentations chez la souris (5, 6, 7, 47, 154, 167, 249, 261, 296, 357, 377, 501).

— Allison (5) remarque l'action oncogène des G.A.L.

— Balner (47) ne constate aucun effet direct oncogène ou leucémiant mais note que les G.A.L. accentuent l'effet du méthylcholanthrène sur l'apparition des tumeurs malignes.

— Law (261) observe une action identique au cours d'induction de leucémie lymphoïde chez la souris par le virus leucémigène de Moloney.

— Mandel (296) signale que la G.A.L. augmente le rythme de croissance des cellules néoplasiques de façon plus marquée que les autres immunosuppresseurs chimiques.

— Nehlsen (357) rapporte les résultats d'une expérimentation qui utilise un lot de 250 souris traitées par des G.A.L. de lapin comparé à 2 lots témoins.

Le traitement est poursuivi pendant 18 mois. Deux animaux présentent au 13^{e} mois un lymphosarcome. La sensibilité des souris à l'infection par le virus Polyoma paraît augmentée par l'action des G.A.L.

b) *Les essais cliniques chez l'homme.*

La G.A.L. peut sans doute favoriser l'apparition de tumeurs malignes au même titre que les immunosuppresseurs chimiques tels que l'azathioprine (137).

Certaines expérimentations animales laissent penser que la G.A.L. serait plus dangereuse. Il est certain que la G.A.L. réalisant chez l'animal une immunodépression plus profonde peut augmenter ce risque. Chez l'homme la qualité de l'immunodépression obtenue n'est pas comparable à celle constatée chez l'animal.

De nombreux auteurs ont attiré l'attention sur ce risque (153, 199, 370, 371, 458).

- Deodhar (127) signale un cas de lymphosarcome apparu au point d'injection des G.A.L.
- Penn et Starzl (370) ont récemment réuni les observations

publiées par les différents groupes : 40 cas de tumeurs malignes sont relevés sur 4 000 transplantations pratiquées dans le monde. 23 sont des tumeurs d'origine épithéliale et 17 sont des tumeurs mesenchymateuses.

Ils constatent que l'évolution des carcinomes est lente et que ceux-ci sont radiosensibles.

Les tumeurs mesenchymateuses ont un plus grande évolutivité. Elles surviennent chez des sujets jeunes (âge moyen 38 ans) et environ 26 mois après la transplantation. Les réticulosarcomes envahissent plus souvent la moelle osseuse et le cerveau.

L'étiologie de ces tumeurs paraît être la suivante :

— une tumeur préexistante a été notée une fois de façon certaine ;

— une néoplasie chez le donneur est apparue dans un autre cas ;

— le traitement immunosuppresseur semble en cause le plus souvent.

Parmi ces 40 malades, 8 avaient reçu des globulines antilymphocytaires.

• Nous n'avons pas constaté de telles complications depuis le début de notre expérience.

• Ces observations prouvent cependant qu'une immunodépression profonde et prolongée favorise l'apparition de tumeurs même si celles-ci sont exceptionnelles.

La G.A.L. n'augmente pas ces risques chez l'homme (Balner, 44). Des liens existent sans doute entre ces affections et l'apparition de complications virales chez les transplantés. L'immunodépression favoriserait le développement des virus oncogènes.

• Le recours à d'autres méthodes pour favoriser la survie des greffes devrait diminuer ces risques en permettant d'utiliser de moindres doses d'immunosuppresseurs.

2. - **Les complications infectieuses.**

a) *L'expérimentation animale.*

L'effet des G.A.L. sur les agents infectieux et sur les processus de l'inflammation a été étudié chez l'animal (168, 203, 340, 342). Leur action favorisante est à rapprocher de leur effet immunosuppresseur.

— Hirsch (204, 205, 206, 207, 208, 209) a particulièrement étudié l'action de différentes infections virales chez des souris soumises à un traitement par les G.A.L. Un effet aggravant est le plus souvent enregistré.

Lorsque la maladie est due à la réponse immunitaire, les symptômes sont au contraire atténués. Tel est le cas pour la chorioméningite lymphocytaire.

— Abaza (1) et Balner (46) ont constaté chez les singes traités l'apparition de nombreux cas de viroses mortels.

b) *Chez l'homme.*

Les infections paraissent moins fréquentes qu'avec l'azathioprine (453, 489).

Chez nos malades transplantés un certain nombre de complications infectieuses ont été observées en particulier chez des patients qui ont présenté une leucopénie due à l'azathioprine (Obs. 6, 8) ou au cours d'une corticothérapie à posologie élevée, du fait d'un rejet aigu (Obs. 3, 5, 10).

Enfin, les complications urologiques ont nettement favorisé les accidents infectieux (Obs. 6, 8, 10).

□ *Les complications bactériennes* observées dans notre groupe de malades ont été les suivantes :

★ Chez les malades transplantés :

— Obs. 3 : Orchiepididymite au 4e mois. Guérison. (corticothérapie pour rejet).

— Obs. 5 : Ostéomyélite du tibia ; staphylocoque pathogène mis en évidence. Guérison (corticothérapie pour rejet).

— Obs. 6 : Atelectasie pulmonaire. Infection urinaire. Tableau septicémique. Mise en évidence de proteus et de bacilles de Friedlander. Guérison (hypoplasie médullaire + fistule urinaire).

— Obs. 8 : Tuberculose pulmonaire grave. Infection urinaire. Tableau septicémique. Décès (Leucopénie + fistule urinaire).

— Obs. 10 : Infection urinaire par bacille de Friedlander. Septicémie à streptocoque anaérobie. Décès (Fistule urinaire + corticothérapie pour rejet).

★ Chez les autres malades (groupe II) :

Aucune complication n'est observée.

□ *Les complications virales.*

Un seul malade en a présenté deux manifestations (Obs. 6).

— *une éruption varicelliforme.*

Le diagnostic de varicelle a été retenu en raison du caractère des vésicules, apparues uniquement au niveau des mains et de la notion de contage (un membre du personnel soignant a présenté une varicelle typique deux semaines après). Cet incident est survenu au cours du 3e mois. Le malade recevant des immunosuppresseurs, nous avons été surpris de ne pas observer une forme grave.

— *une pneumopathie virale* enfin a été notée toujours chez le même malade, sans gravité, à la fin du 4e mois.

□ *Complications parasitaires.*

— Une toxoplasmose sans manifestations cliniques évidentes a été notée chez un malade transplanté qui présentait aussi une septicémie à streptocoques anaérobies. Ce patient avait une fistule urinaire et était traité par des corticoïdes pour un rejet (Obs. 8). Le test à la toxoplasmine, normal avant la transplantation, était égal

à 1/6 000 une semaine avant le décès.

La gravité de la toxoplasmose aiguë chez les malades soumis à un traitement immunosuppresseur exige une surveillance biologique étroite.

En définitive des complications infectieuses et virales sont apparues uniquement dans le groupe des malades transplantés. L'azathioprine et la corticothérapie au cours des crises de rejet sont, de toute évidence, responsables de ces complications. Il faut remarquer que les complications urologiques favorisent fortement les infections.

Dans cette série de 11 malades les 3 syndromes infectieux sévères ont été observés chez les patients qui présentaient une fistule urinaire prolongée (Obs. 6, 8 et 10). Deux d'entre eux sont décédés précocement du fait de ces complications (Obs. 8 et 10). Celles-ci peuvent cependant se rencontrer en dehors de toute complication urologique associée.

3. - **Autres complications.**

a) *La tolérance hépatique.*

— Elle semble bonne ; cependant chez l'animal, Koumans (248) constate chez des cobayes traités par des G.A.L. des signes de nécrose cellulaire hépatique chez 60 % des animaux traités. La G.A.L. utilisée avait été préparée en ayant recours à l'adjuvant de Freund. Une nécrose hépatique étendue est observée dans un cas.

Cette action semble en rapport avec une cytotoxicité du sérum.

— Chez l'homme la tolérance hépatique est bonne (441, 453, 490).

Evans (147) a rapporté 2 cas d'hépatites mortelles chez les transplantés. Mais ces malades recevaient aussi de l'azathioprine et des corticoïdes.

La toxicité de l'azathioprine pour le parenchyme hépatique est bien connue. Des contrôles réguliers des enzymes permettent de détecter les premiers signes de souffrance cellulaire. Nous l'avons observé dans un cas (Obs. 1).

b) *Les effets sur le tube digestif.*

Aucune observation publiée, semble-t-il, ne rapporte de complications digestives chez l'homme, secondaires à l'utilisation des G.A.L.

Dans notre série de malades la fréquence de complications digestives nous a paru importante.

Quatre malades sur 11 ont présenté un ou plusieurs ulcères digestifs hémorragiques (Obs. 3, 6, 8, 9).

Cette complication apparaît précocement dans 3 cas (Obs. 6, 8 et 9) avant le 2e mois, alors que les doses de corticoïdes administrées sont modestes (1/2 mg/kg/jour de Prednisone). Elle se manifeste une année après la greffe dans le 4e cas (Obs. 3).

La responsabilité de la G.A.T. aurait pu être envisagée si un effet thrombopéniant important avait été noté, à moins qu'il ne s'agisse d'une action non spécifique analogue à celle rapportée par Cohen (106) chez l'animal. Ce dernier constate chez des rats présentant une maladie autoimmune probable des lésions exsudatives des muqueuses coliques et une nécrose fibrinoïde des vaisseaux mésentériques après traitement par les G.A.L .

En fait la responsabilité de la G.A.T. ne peut pas être retenue, notre série est trop réduite. De plus d'autres facteurs doivent intervenir en dehors même des corticoïdes. Ce sont les « stress » des suites troublées de la transplantation et sans doute certains caractères ethniques.

c) *Effets sur la moelle.*

— Faut-il rattacher aux fortes doses de G.A.T. prescrites l'apparition d'une polyglobulie importante chez un de nos malades ? (Obs. 11).

Cette polyglobulie apparaît après le 4e mois ; elle dépasse 6 500 000 G.R. et est bien tolérée. Cependant le frère de cet enfant de 11 ans présente une thalassémie hétérozygote. Cette notion peut déjà expliquer la polyglobulie.

Chez les transplantés, des polyglobulies ont été décrites encore récemment, même chez ceux ne recevant pas de G.A.L. Une ischémie du transplant serait en cause (Jepson, 236).

— Si une réaction de la série rouge a été observée chez l'animal sous l'effet des injections de G.A.L. (Lance, 255) et des foyers d'érythropoïèse extra-médullaire parfois décrits (Cohen, 106), une telle action chez l'homme ne paraît pas se manifester.

CHAPITRE IV

L'ACTIVITÉ IMMUNOSUPPRESSIVE

I — LES TESTS D'ACTIVITE IN VITRO

II — LES TESTS D'ACTIVITE CHEZ L'ANIMAL

III — LES TETST D'ACTIVITE IN VIVO CHEZ L'HOMME

L'activité immunosuppressive des G.A.T. est intense chez l'animal. Nous avons vu dans la première partie de ce travail qu'un ensemble des tests in vitro et in vivo a permis d'apprécier l'affinité des G.A.T. avant leur utilisation chez l'homme.

L'expérimentation animale nous apprend que l'effet observé dépend de nombreux facteurs : le mode d'injection, la dose de G.A.L., le moment de l'injection par rapport à la stimulation antigénique, enfin la propriété des G.A.L. elles-mêmes.

D'autres tests que ceux que nous avons décrits ont été proposés et sont utilisés par certains pour essayer de résoudre cet important problème. Nous décrirons les principaux.

Chez l'homme l'activité immunosuppressive peut être jugée par différentes techniques dont l'application est plus ou moins facile.

La plus simple et sans doute aussi la plus fidèle est l'étude des réactions cutanées d'hypersensibilité retardée. Leur négativation sous traitement est un signe d'activité du sérum. Nous rapporterons ici nos résultats.

Nous allons donc décrire :

I. - LES TESTS D'ACTIVITE IN VITRO
II - LES TESTS D'ACTIVITE IN VIVO CHEZ L'ANIMAL
III - LES TESTS D'ACTIVITE IN VIVO CHEZ L'HOMME.

I. — LES TESTS D'ACTIVITE IN VITRO CHEZ L'HOMME

Nous ne reviendrons pas sur le test de lymphotoxicité très utile pour apprécier l'activité cytotoxique du sérum. Sa corrélation avec l'activité immunosuppressive semble médiocre (135).

A. — LE TEST D'INHIBITION DES PHENOMENES DES ROSETTES.

Nous avons décrit son principe et les résultats obtenus avec la G.A.T. dans la première partie de ce travail.

Il permet d'étudier le comportement des cellules formant les rosettes naturelles en présence de G.A.T.

La plupart de ces cellules ne sont pas productrices d'anticorps ; elles contiennent la population des « Antigen-Sensitive Cells ». Cette catégorie de cellules intervient dans la première phase de la réponse immunitaire en fixant l'antigène pour transmettre à d'autres cellules la capacité de se multiplier et de devenir productrices d'anticorps.

Ces lymphocytes « Antigen sensitive cells » sont pour la plupart thymo dépendants.

La G.A.T. a un pouvoir d'inhibition très marqué du phénomène des rosettes ; ce qui confirme l'impact des globulines antilymphocytaires sur les lymphocytes « T ».

Ce test permettrait de standardiser la quantité de G.A.T. administrée aux malades.

Il permettrait, en cours de traitement, de détecter la présence des anticorps antilymphocytaires dans le sang du malade.

B. — LE TEST D'INHIBITION DE LA LYMPHOSTIMULATION.

Nous l'avons décrit également dans la première partie de notre travail. Les résultats obtenus plaident en faveur d'une franche activité immunosuppressive des G.A.T.

1) **Les résultats.**

Ce test et celui des rosettes sont en corrélation avec les résultats obtenus sur la survie de greffes de peau chez le singe. Ils sont donc pratiqués pour chaque lot de G.A.T. avant leur utilisation.

2) **Les applications cliniques.**

Les cultures de lymphocytes permettent par ailleurs de contrôler la qualité de l'immunosuppression obtenue chez le malade traité. En effet les cultures des lymphocytes de malades traités par la G.A.T., stimulées par des antigènes spécifiques tels que la Tuberculine, la Candidine ou la Streptokinase, montrent une nette diminution de la stimulation, voire une suppression de la réponse (Revillard, 400, 403). L'incorporation de la Thymidine marquée est habituellement utilisée pour mesurer la réponse proliférative. Une diminution de la réponse à la stimulation par des antigènes pour lesquels le malade est sensibilisé témoigne d'une destruction ou d'une inactivation de la population lymphocytaire thymodépendante. Chez les malades traités par les G.A.L. de telles constatations sont des arguments en faveur de leur activité immunosuppressive. Des faits analogues sont notés après thymectomie néo-natale chez l'animal ou après drainage prolongé du canal thoracique chez l'homme.

Ce test présente un grand intérêt clinique. En effet la persistance d'une réponse normale à la stimulation par l'antigène spécifique des lymphocytes du malade doit faire penser à une inefficacité du traitement. Cela peut être lié soit à une G.A.L. inactive, soit à une G.A.L. administrée à une posologie trop faible, soit encore à une G.A.L. active administrée chez un malade qui s'est immunisé contre les protéines hétérologues.

La répétition de ce test permet donc de surveiller la qualité

de l'immunosuppression obtenue chez l'homme pendant le traitement et de détecter, comme le permet le test des rosettes, la présence d'anticorps antilymphocytaires. Le principe de cette méthode est comparable à la mesure du pouvoir bactériostatique ou bactéricide du sérum d'un malade traité par un antibiotique (Revillard, 398).

Enfin, cette technique permet de contrôler les résultats et la valeur des tests cutanés d'H.S.R. Une négativation de ceux-ci s'accompagne d'une disparition des cellules capables d'être stimulées par l'antigène spécifique auquel le malade est sensibilisé (398 et 404).

La négativation des tests cutanés n'est donc pas en rapport avec une activité anti-inflammatoire non spécifique des G.A.T.

Des patients traités à Lyon par les mêmes G.A.T. ont été contrôlés par cette méthode. La stimulation des cultures de lymphocytes par les antigènes spécifiques s'est révélée inhibée.

3) **Réponse à la stimulation par la phytohémagglutinine.**

Il faut noter que les lymphocytes des malades traités à doses efficaces par une G.A.L. active conservent une réponse sensiblement normale lorsqu'ils sont stimulés par la phytohémaggultinine. Cette dissociation entre la réponse et la phytohémagglutinine qui est conservée et la réponse à un antigène spécifique qui est supprimée serait tout à fait caractéristique de l'activité des G.A.L. chez l'homme (403, 404).

— Nous avons fait pratiquer chez 2 patients du groupe I (Obs. 1 et 2) et chez 2 patients du groupe II (Obs. 14 et 15) un test de transformation lymphoblastique des lymphocytes en culture en présence de phytohémagglutinine. La transformation a été appréciée par numération au microscope à la 96^{e} heure de la culture. Une inhibition a été constatée dans chaque cas. Il faut noter que l'un des malades était sans doute immunisé contre la G.A.T. lorsque le test a été pratiqué (Obs. 1). Ceci paraît en contradiction avec les constatations faites par le groupe lyonnais mais nos observations ne sont pas significatives en raison du petit nombre de cas. De plus les techniques employées ne sont sans doute pas identiques et nous n'avons pas tenu compte de la notion de dose (404).

La stimulation des lymphocytes en culture par la P.H.A. a fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux (103, 155, 164, 252, 344, 357). Certains auteurs constatent chez l'animal traité une inhibition de la transformation lymphoblastique induite par la phytohémagglutinine (Nehlsen, 357). Mais chez la souris la réponse stimulante à la phytohémagglutinine est une propriété de la population thymo-dépendante.

— Ces différentes observations peuvent paraître contradictoires, en fait il s'agit rarement de résultats recueillis dans les mêmes conditions expérimentales et techniques.

— Revillard et Brochier (403, 404) ont montré que des résul-

tats différents pouvaient être obtenus suivant la dose de G.A.L. utilisée pour le traitement des malades ou pour les essais de stimulation des cultures de lymphocytes en présence de G.A.L. Il y aurait une analogie entre les effets constatés in vivo et ceux constatés in vitro. Ils remarquent que la culture des lymphocytes, d'un malade ayant reçu une injection de G.A.L., est inhibée pendant 5 à 6 h malgré la présence d'un antigène stimulant. Puis la prolifération réapparaît ; elle rappelle la stimulation in vitro des cultures de lymphocytes par des G.A.L. très diluées .Les anticorps des G.A.L. responsables de l'effet inhibiteur semblent donc disparaître les premiers. In vitro, la G.A.L. supprime la réponse à la stimulation des lymphocytes en culture ; mais pour de fortes doses, la réponse à la P.H.A. peut aussi être inhibée. Ces auteurs distinguent ainsi deux sortes de syndromes :

— le syndrome de « fortes doses » (20 mg G.A.L./kg/jour) associant :

— lymphopénie importante
— suppression de la réponse à l'antigène in vitro
— diminution de la réponse à la P.H.A.

— le syndrome des « faibles doses » (4 à 12 mg/kg/jour de G.A.L.) :

— diminution de la réponse à l'antigène in vitro.
— réponse à la P.H.A. = inchangée.

— Nos deux malades transplantés (Obs. 1 et 2) qui présentaient une nette inhibition de la transformation lymphoblastique en présence des P.H.A. rentreraient dans le cadre du syndrome des « fortes doses ». Ils n'ont pas reçu de fortes doses journalières de G.A.T. mais le prélèvement a été fait tardivement par rapport au début du traitement (47e et 38e jours), les malades recevant en moyenne 4 mg/kg/jour de G.A.T. Ces tests isolés ne peuvent être interprétés correctement.

C. — LES AUTRES TESTS PROPOSES.

1) **L'effet cytotoxique in vitro.**

Moller (326) montre que la G.A.L. inhibe l'effet cytotoxique des lymphocytes humains sur les cultures de fibroblastes de mouton, lorsqu'ils sont stimulés par la P.H.A. Une corrélation avec l'effet immunosuppresseur semble exister avec quelques exceptions cependant.

2) **L'inhibition de la migration des cellules péritonéales** (400).

— Les cellules d'un exsudat péritonéal de cobaye, qui présente une réaction d'H.S.R. positive à la tuberculine, sont inhibées dans leur migration lorsqu'elles sont mises en culture en présence de tuberculine. Cette inhibition de la migration est donc spécifiquement liée à la réaction d'H.S.R. La séparation des cellules de l'exsudat

péritonéal a montré que les macrophages étaient les seules cellules qui migraient. L'interaction lymphocyte sensibilisé-macrophage s'effectue par l'intermédiaire d'un médiateur humoral de l'hypersensibilité retardée : le *facteur d'inhibition de la migration des macrophages ou « M.I.F. »* (migration inhibitory factor). Cette substance, appelée « lymphokine » par Dumonde (144) est retrouvée avec d'autres médiateurs humoraux, dans le surnageant des cultures de lymphocytes d'animaux sensibilisés (400). Ses lymphokines ne sont pas des anticorps mais sans doute des enzymes libérées par les lymphocytes.

— Chez l'homme des tests analogues ont été proposés ayant la même spécificité immunologique. Le test d'inhibition de la migration des leucocytes humains peut être pratiqué. On peut aussi rechercher, à partir du surnageant des cultures de lymphocytes stimulés par un antigène, un effet inhibiteur de la migration des cellules péritonéales de cobaye.

II. — LES TESTS D'ACTIVITE CHEZ L'ANIMAL

A. — LA PROLONGATION DES GREFFES DE PEAU CHEZ LE SINGE OU TEST DE BALNER.

Ce test d'activité décrit dans la première partie de ce travail a donné satisfaction pour chaque lot de sérum. De tous ceux pratiqués avant les essais cliniques c'est sans doute le plus important.

B. — L'OPSONISATION DES LYMPHOCYTES.

In vitro : Greaves (183) a montré chez la souris que l'incubation des lymphocytes avec de faibles concentrations de G.A.L. en présence de complément, pouvait entraîner l'opsonisation des lymphocytes, objectivée par leur adhérence sur les macrophages. Roitt (414) et Martin (301) ont aussi utilisé ce test.

In vivo : Martin et Miller (299-300) ont montré chez la souris que des lymphocytes marqués par le chrome, incubés in vitro avec des G.A.L., puis injectés à l'animal étaient arrêtés par le foie, au lieu de se localiser dans la rate. Cette épreuve mesure in vivo l'effet « opsonisant » des G.A.L. Chez l'animal ce test serait intéressant et en corrélation avec de test des rosettes, suggérant ainsi une relation entre les macrophages et l'activité des G.A.L. (Harris, 197). L'épreuve a ensuite été tentée avec des lymphocytes humains mais la corrélation avec la survie des greffes de peau est médiocre (Balner).

C. — LE TEST D'INHIBITION DE LA REACTION DU GREFFON CONTRE L'HOTE

(ou réaction G.V.H. - « Graft Versus Host »).

— Lorsqu'on injecte à un animal des cellules spléniques provenant d'un autre animal de la même espèce mais de souche différente, il se produit une réaction dite du greffon contre l'hôte à l'origine d'une maladie qui peut être rapidement mortelle (27). L'administration de G.A.L. inhibe cette réaction. Saleh (428) a utilisé une réaction du greffon contre l'hôte, locale : les cellules lymphoïdes sont placées sous la capsule rénale d'un rat. Elles envahissent le parenchyme. L'examen histologique permet d'étudier la réaction. Celle-ci provoque aussi une augmentation du volume et du poids de l'organe. La G.A.L. inhibe cette réaction chez l'animal. La réaction G.V.H. peut aussi être étudiée après avoir laissé incuber préalablement in vitro les cellules avec les G.A.L., ou encore, en traitant l'animal receveur des cellules par les G.A.L. Cette dernière méthode a permis à Balner d'obtenir des résultats chez le singe en corrélation avec la survie de greffes de peau. Mais de très fortes doses de G.A.L. sont nécessaires pour obtenir une inhibition.

— La réaction G.V.H. a été utilisée par différents groupes avec des résultats variables (70, 237, 427, 523). Jooste (237) pense qu'il ne s'agit pas d'un test valable pour apprécier les G.A.L. destinées à l'homme. Wood (523) trouve une corrélation positive avec l'activité immunosuppressive. Simmons (444) pense que ce test pratiqué in vivo chez l'animal permet de prédire l'activité des G.A.L. Il obtient des résultats concordant avec la durée de la survie des greffes de peau pratiquées chez des volontaires. Les lymphocytes de malades traités présenteraient une réaction G.V.H. inhibée chez le rat.

— Ce test n'a pas été réalisé pour les G.A.T. que nous avons utilisées.

III. — LES TESTS D'ACTIVITE IN VIVO CHEZ L'HOMME

A. — LES EFFETS SUR LE SYSTEME LYMPHOIDE. LA LYMPHOPENIE.

Nous les avons décrits dans le chapitre consacré à la tolérance. Il est important de les connaître.

— La lymphopénie est un précieux critère d'orientation. Lorsqu'elle est observée une action immunosuppressive est constatée. Nous avons vu qu'elle peut être transitoire et ne plus apparaître lors des contrôles pratiqués 24 h après l'injection. Elle dépend en effet en partie du rythme des injections et de la posologie. Une série de numérations répétées des lymphocytes et des plaquettes doit être pratiquée au moins une fois au début du traitement. Les contrôles effectués 2, 4, 6 et 8 heures après l'injection la mettent en évidence dans la plupart des cas. Une lymphopénie franche sans thrombopénie associée constitue un bon signe d'activité des G.A.L. Son absence

cependant ne signifie pas qu'elles sont inactives.

— La lymphopénie est donc un signe précieux mais peu fidèle.

B. — LA SUPPRESSION DES REACTIONS D'HYPERSENSIBILITE RETARDEE.

Les réactions d'H.S.R. sont les premières réactions immunitaires pour lesquelles l'effet dépresseur du sérum a été démontré (217, 218, 504, 512).

Willoughby (516) avait insisté sur l'action des G.A.L. sur la composante inflammatoire des réactions d'H.S.R. Cette action anti-inflammatoire spécifique est différente de l'action anti-inflammatoire non spécifique de certaines G.A.L. (Morris, 341, 342, 343). Nous avons déjà insisté sur l'intérêt des tests d'H.S.R. Ceux-ci expriment bien l'action des G.A.T. sur les phénomènes cellulaires de la réponse immunitaire. Les cultures de lymphocytes du malade en présence de l'antigène spécifique auquel il est sensibilisé confirment que la négativation des tests cutanés correspond bien à un défaut apparu au niveau des lymphocytes eux-mêmes (398, 406).

— *Une technique rigoureuse* doit cependant être exigée dans la pratique de ces tests (481). Ils sont réalisés avant le début du traitement. Une batterie de tests intradermiques permet de dépister les antigènes auxquels le malade est sensibilisé. Le choix des antigènes et la technique des intradermoréactions ont été décrits dans la 2e partie de ce travail. On constate que les antigènes le plus souvent responsables de l'H.S.R. sont la tuberculine et la candidine.

Les résultats.

Nous les avons déjà donnés à propos de chaque observation.

Le tableau XV en rassemble la totalité. Ils intéressent les 8 patients qui avaient des réactions d'H.S.R. positives avant le début du traitement (Obs. 1, 2, 4, 5, 6, 7, 9 et 12).

On constate que la négativation des tests cutanés est observée dans la première semaine chaque fois que des contrôles précoces ont été réalisés. Dans un cas une repositivation transitoire est observée le 35e jour. Il s'agit d'un malade qui s'est immunisé contre les protéines de cheval (Obs. 1).

Conclusion.

Les G.A.T. que nous avons utilisées sont donc capables chez l'homme de supprimer les réactions d'H.S.R. Les tests pratiqués à Lyon dans le service du Professeur Traeger indiquent en outre que les G.A.T. inhibent de façon très nette la réponse in vitro des lymphocytes cultivés en présence d'un antigène spécifique sans modifier, aux mêmes doses, la réponse à la phytohémagglutinine. Ce déficit immunitaire se rapproche donc de celui observé dans l'insuffisance rénale chronique (405).

TABLEAU XV

Tests cutanés d'hypersensibilité retardée. Résultats d'ensemble

(Les chiffres entre parenthèses indiquent les doses d'antigène utilisé)

Observations	Antigène utilisé	Résultats avant traitement	1re semaine	2me semaine	3me semaine	1er mois	2me mois 60me jour	Résultat
1	Toxoplasmine	?	± (0,10)		— (0,20)	+ (0,20)	— (0,20)	Immunisation protéine de cheval
2	Candidine	?		+ (0,10)		— (0,20)	— (0,20)	Négativation
4	Tuberculine Candidine	+ (0,10) + (0,10)	+ (0,10) + (0,10)		— (0,20) — (0,20)	— (0,20) — (0,20)		Négativation
5	Tuberculine	+ (0,10)	— (0,10)	— (0,20)		— (0,20)		Négativation
6	Tuberculine Candidine	+ (0,10) + (0,10)	— (0,10) — (0,10)		— (0,20) — (0,20)	— (0,20) — (0,20)	— (0,20) — (0,20)	Négativation
7	Candidine	+ (0,10)	— (0,10)	— (0,20)		— (0,20)	— (0,20)	Négativation
9	Candidine	+ (0,10)		— (0,10)		— (0,20)	— (0,20)	Négativation
12	Tuberculine	+ (0,10)	— (0,20)	— (0,10)		— (0,20)	+ (0,20)	Négativation Immunisation

La répétition des tests cutanés d'H.S.R. permet d'apprécier l'activité des G.A.T. si une technique rigoureuse est employée. On peut ainsi détecter l'insuffisance de doses injectées ou l'inactivation des globulines par la réponse immune du malade.

C. — ACTION SUR LA SECRETION D'ANTICORPS.

L'une de nos observations met en évidence une action très nette des G.A.T. sur la sécrétion d'anticorps anti-muscle strié, chez un malade qui présente une myasthénie grave (Obs. 12). Cette action, contrôlée par 3 dosages successifs s'est manifestée parallèlement à l'amélioration clinique. Chez ce patient les tests d'H.S.R. se sont négativés en 8 jours.

Cette observation fait discuter l'action des G.A.T. sur la composante humorale de la réponse immunitaire.

L'expérimentation animale a permis de préciser certaines données.

1) **Action sur les réponses primaires.**

Cette action avait déjà été notée par Waksman en 1961 (504). Chez l'animal on a constaté dans de nombreuses espèces que les G.A.L. déprime la réponse humorale après une stimulation primaire.

Chez la souris l'inhibition de la synthèse d'anticorps vis-à-vis des hématies de mouton a été vérifiée par de nombreux auteurs (Denman, 121 ; Monaco, 331). Cette réaction est très nette quand les G.A.L. sont administrées avant la stimulation antigénique (221, 223).

Berenbaum (58) a montré que l'immunosuppression est de meilleure qualité si la G.A.L. est injectée 3 jours avant l'introduction de l'antigène. Cet effet des G.A.L. s'expliquerait par une action combinée sur les cellules « T » et les cellules médullaires (Jeejeebhoy, 232).

Mais dans les greffes la suppression de la sécrétion des anticorps est moins évidente. Les résultats sont contradictoires (Lance, 164, 165 ; Monaco, 327, 329).

2) **Action sur les réponses secondaires.**

Les faits sont ici moins en faveur d'une action des G.A.L. sur la réponse anamnestique.

L'action au niveau cellulaire est moins nette que pour la réaction primaire (Barth, 53, 54, 55). Certains auteurs ont constaté une absence totale de dépression de la réponse secondaire (Gray, 181 ; Lieberman, 277 et James, 221, 223).

3) **L'action sur les anticorps immuns.**

Une dépression de la sécrétion des anticorps immuns a été observée par James (222).

CHAPITRE V

L'INTÉRÊT THÉRAPEUTIQUE

I — METHODES D'UTILISATION DES G.A.T. CHEZ L'HOMME

II — RESULTATS AU COURS DES TRANSPLANTATIONS RENALES

III — RESULTATS EN DEHORS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

Dans le domaine des transplantations rénales les G.A.L. sont très utilisées. Les résultats publiés ne sont malheureusement pas toujours absolument démonstratifs de leur intérêt. Cela tient, en partie du moins, à la qualité inégale des sérums employés et aux différences que présentent les schémas thérapeutiques proposés. Les résultats que nous rapportons concernent un petit lot de malades qui ont reçu des G.A.T. pendant une courte période. Nous nous sommes surtout attachés à mettre en évidence l'activité immunosuppressive et l'éventuelle toxicité des globulines hétérologues. Sur le plan de l'efficacité thérapeutique un certain nombre de faits méritent d'être soulignés pour chacun des deux groupes de malades.

I. — METHODES D'UTILISATION DES G.A.T. CHEZ L'HOMME.

1. - Degré de purification des G.A.T.

L'intérêt d'utiliser exclusivement la fraction IgG ne paraît pas clairement démontré à l'heure actuelle. Suivant le mode de production une partie de l'activité immunosuppressive pourrait être supportée par d'autres fractions globuliniques.

— Starzl (453) a obtenu des résultats moins satisfaisants avec une fraction d'IgG purifiée.

— Les G.A.T. utilisées contiennent 85 à 97 % d'IgG hétérologues.

2. — Le mode d'administration des G.A.T.

— Nous avons insisté sur les avantages de la voie intraveineuse par rapport à la voie intramusculaire. Celle-ci est actuellement de plus en plus utilisée par différents groupes (170, 382, 476, 482, 486, 493).

— Le protocole suivi pour ces injections nous paraît très important. Des antihistaminiques sont prescrits 1 heure avant pour les premières injections. On réalise une perfusion lente des G.A.T. diluées dans 50 ml de sérum physiologique. Celle-ci est placée en dérivation sur une autre perfusion de soluté isotonique destinée à « rincer » la veine. Une veine de gros calibre est utilisée, de préférence la veine sous-clavière. L'injection est pratiquée en 3 temps comme pour la méthode de Besredka de la façon suivante :

1. injection de XX gouttes de solution de G.A.T. Arrêt pendant 20 minutes. « Rinçage » de la veine pendant ce temps.

2. injection de XX gouttes de G.A.T. Arrêt de 20 minutes comme précédemment.
3. injection enfin du reste de la solution de G.A.T. en 2 heures environ.

3. - **La durée du traitement.**

Nous avons vu que les G.A.T. ont été administrées pendant de courtes périodes : 3 semaines à un mois en moyenne. Trois de nos malades ont reçu des G.A.T. pendant 2 mois (Obs. 1, 2, 3) ; un autre pendant 3 mois (Obs. 11). D'autres G.A.L. ont été utilisées ensuite jusqu'à la fin du 4e mois pour les patients transplantés.

Il est encore difficile de préciser quelle doit être la durée de ce traitement. La plupart des auteurs affirment que le traitement immunosuppresseur doit être le plus intense possible au début de la vie du transplant. De fortes doses de G.A.T. devraient donc être utilisées pendant les premiers mois. Le traitement doit être si possible entrepris avant même la transplantation. Mais dans le cadre des greffes effectuées, à partir de reins de cadavres, les G.A.T. ne peuvent être administrées, le plus souvent, qu dans l'heure qui précède l'anastomose vasculaire.

Quand faut-il interrompre le traitement ? Nous avons adopté l'attitude tout à fait arbitraire de Starzl (455), qui limitait le traitement aux 4 premiers mois. Cette interruption est progressive. Les injections sont espacées à partir du deuxième mois, elles sont en général pratiquées par voie I.M. tous les 2 jours d'abord, puis tous les 3 jours pendant le troisième mois.

Le passage de la voie I.V. à la voie I.M. s'est toujours déroulé sans incident mais certains patients ont préféré poursuivre les injections intraveineuses jusqu'à la fin du 4e mois.

D'autres auteurs, Traeger en particulier (490), ont prolongé l'administration de G.A.L. jusqu'à la fin de la première année sans inconvénients.

Dans notre groupe ,l'attitude est la suivante : la thérapeutique par les G.A.T. doit être maintenue jusqu'à la fin du 4e mois à moins que les injections I.M. soient mal tolérées ; auquel cas une interruption est parfois nécessaire plus précocement. Peut-être faut-il prolonger cette thérapeutique au-delà du 4e mois, en particulier lorsqu'elle est parfaitement tolérée ? Le mode d'apparition de certaines crises de rejet peut le laisser supposer ; mais des doses insuffisantes sont peut-être en cause.

La qualité de l'immunodépression obtenue ,appréciée par les tests d'H.S.R., permet de nuancer la marche à suivre.

4. - **La posologie.**

Nous avons utilisé une posologie moyenne c'est-à-dire 5 ml de

G.A.T. par jour (soit environ 250 mg/jour ou 4 mg/kg/jour de protéines).

Un malade a reçu de plus fortes doses au début de la transplantation (Obs. 11) = 10 ml/jour soit 300 mg/jour (Lot S 0072). Cet enfant de 23 kg a donc reçu 13 mg/kg/jour de G.A.T.

Un autre patient a reçu à l'occasion d'un rejet aigu 25 ml de G.A.T. par voie I.V. soit 12,5 mg/kg/jour pendant un mois.

Actuellement nous administrons pour un adulte de 60 kg la dose moyenne de 10 ml de G.A.T. tous les jours soit 8,2 mg/kg/jour (pour un lot de G.A.T. contenant 50 mg de protéines par millilitre).

II. — RESULTATS OBTENUS AU COURS DES TRANSPLANTATIONS RENALES.

1.- CARACTERES GENERAUX.

L'expérimentation animale a permis de préciser certaines données pratiques d'un grand intérêt pour l'interprétation des résultats obtenus chez l'homme.

a) **Le choix de la posologie et du moment de l'injection**

— La posolobie joue un rôle important au même titre que la durée du traitement et la répartition des injections (27, 28, 273). Pour Starzl (241) des doses fractionnées sont préférables à des doses fortes et espacées. Levey et Medawar (274) ont remarqué que l'effet optimum est obtenu si les injections sont pratiquées quelques jours après la greffe. Monaco (331) avait constaté le contraire chez la souris. Cependant la réponse humorale ne peut être inhibée que si l'administration est réalisée avant l'introduction de l'antigène (58, 331). Tous les auteurs utilisant des G.A.L. les administrent avant la transplantation.

— A la lecture de nos observations on remarque que la posologie choisie a permis d'obtenir une négativation constante des réactions d'H.S.R. Celle-ci est particulièrement précoce lorsque la voie I.V. a été utilisée (entre le 3^{e} et le 6^{e} jours, Obs. 4, 5, 6 et 7). Aucune réaction de rejet n'a été enregistrée pendant le premier mois mais dès que les injections ont été espacées on observe de telles complications (Obs. 5, 7 et 9). Dans deux cas les tests cutanés d'H.S.R. ont été pratiqués pendant la période de rejet (Obs. 7 et 9) ; ils étaient encore négatifs. La négativation des tests cutanés permet donc de dire que la posologie choisie entraîne une immunosuppression suffisante pour négativer ces tests. Cette posologie n'est peut-être pas suffisante pour inhiber les réactions de rejet. Il faut cependant dire que nous n'avons pas renouvelé chez ces deux malades les I.D.R. avec de plus fortes doses d'antigène.

b) **L'association des autres méthodes d'immunosuppression.**

— L'action des G.A.T. est sans doute augmentée par l'association d'autres substances immunosuppressives (160 bis, 184, 210, 234, 446, 497). Ceci a été démontré pour les corticoïdes (141, 234) et pour l'azathioprine (160 bis, 234). De même le drainage du canal thoracique (77, 531) ou la thymectomie (229, 335, 337) potentialisent l'effet des G.A.L. lorsqu'ils sont pratiqués avant les injections.

— Le bon résultat enregistré chez un de nos malades qui avait subi une thymectomie s'explique peut-être de cette façon (Obs. 12). Nos patients du groupe I ont reçu en association aux G.A.T. des doses faibles de corticoïdes (1/2 mg/kg/jour) et en moyenne 2 mg/kg/jour d'azathioprine. Ceux du groupe II on reçu seulement des G.A.T.

c) **Conclusions pratiques.**

Les G.A.T. ont été administrées à des doses moyennes par voie I.M. pour les premières observations, par voie I.V. ensuite.

La voie I.V. nous a donné satisfaction, nous la préférons à la voie I.M. dans tous les cas.

Le recours à une bonne technique de perfusion lente utilisant une veine de gros calibre permet de prolonger sans inconvénients cette thérapeutique. Le relais par la voie I.M. se fait ensuite dans de bonnes conditions.

L'association de corticoïdes à faibles doses et d'azathioprine permet d'améliorer la tolérance et sans doute d'éviter dans certains cas la réponse immunitaire du patient aux protéines hétérologues.

Cette méthode doit être retenue même pour les indications thérapeutiques posées en dehors de la transplantation. Dans ces cas le traitement immunosuppresseur chimique peut être commencé avant les premières injections de G.A.T.

2. - RESULTATS THERAPEUTIQUES.

□ *L'efficacité des G.A.L.* sur les transplantations d'organes est appréciée très différemment suivant les auteurs qui, ne l'oublions pas, utilisent des lots de sérums et des schémas thérapeutiques différents.

□ *Ces résultats globaux sont analysés dans diverses publications récentes* (27, 28, 194, 486).

★ Ils sont jugés favorables par Traeger (486, 490), Najarian (354, 35), Monaco (330 bis), Doak (134), Kuss et Legrain (251). Ces derniers auteurs dans une nouvelle publication (250), rapportent les résultats de 72 transplantations rénales. Ils constatent une amélioration globale des résultats. Celle-ci pourrait être due à une meilleure sélection des donneurs, ou simplement à un « meilleur savoir-faire ». L'action des G.A.L. reste difficile à apprécier.

★ D'autres auteurs sont moins satisfaits. Carpenter (93) ne trouve pas de différence dans l'évolution des malades traités par des G.A.L. par rapport à celle d'un groupe témoin. Hamburger et Crosnier (194) étudient suivant le même principe 56 patients dont 27 reçoivent des G.A.L. Aucune différence significative n'est observée. Seules les crises de rejet paraissent moins franches chez les sujets traités par les G.A.L.

★ L'action favorable des G.A.L. sur les crises de rejet aigu a été signalée par Traeger (493), Toussaint (482) et Brendel (75).

★ Les 11 cas de transplantations que nous rapportons ici ne nous permettent pas d'affirmer que les G.A.T. ont eu un effet thérapeutique significatif. Nous n'avons pas de lot témoin. De plus l'administration des G.A.T. a été de courte durée. Nos essais cliniques étaient surtout destinés à apprécier l'action immunosuppressive immédiate ainsi que la tolérance clinique biologique et néphrologique de ce nouveau produit. Néanmoins un certain nombre de constatations méritent d'être soulignées.

□ *Les faits que nous avons constatés :*

a) **La fréquence et l'intensité des crises de rejet.**

Aucune crise de rejet n'a été observée pendant le premier mois. Nous avons vu qu'un malade seulement (Obs. 10), a présenté une baisse temporaire de la fonction du transplant au 10e jour. Celle-ci était due à l'apparition d'une fistule urinaire 6 jours après. L'infection des urines et le syndrome septicémique associé ne permettent pas de retenir avec certitude le diagnostic de rejet.

— Chez 3 de nos malades les manifestations de rejet sont apparues après le premier mois, coïncidant avec l'espacement des injections de G.A.T. Celles-ci étaient peut-être utilisées à des doses insuffisantes (Obs. 5, 7 et 9). Elles ont bien répondu à la corticothérapie.

— Ces crises du transplant n'ont jamais eu un caractère aigu. Nous n'avons pas observé d'oligoanurie.

— Dans deux autres cas, des crises plus tardives sont apparues 2 mois après l'arrêt des G.A.T. (Obs. 7 et 11).

— Chez un patient, la première manifestation de rejet est notée au 15e mois après un arrêt prématuré de la corticothérapie.

— Chez un autre, au 6e mois (Obs. 1).

— Les 2 patients ayant présenté une anurie prolongée ont eu un résultat fonctionnel médiocre (Obs. 2 et 3).

— Toute interprétation précise est impossible chez les malades ayant présenté de graves complications (Obs. 6, 8 et 10).

Cependant l'un d'entre eux (Obs. 6) a conservé une fonction rénale correcte malgré un arrêt de la corticothérapie du 13e au 60e jours et une interruption de l'azathioprine du 18e au 34e jours. Les

G.A.T. avaient couvert une partie de cette période pendant laquelle la thérapeutique avait été jugée dangereuse. Les tests cutanés d'H.S.R. étaient demeurés négatifs malgré l'interruption des perfusions de G.A.T. le 23e jour (voir figure 10).

b) **L'action propre des G.A.T. sur les crises de rejet.**

Nous avons essayé de traiter une crise du transplant par de fortes doses de G.A.T. (Obs. 3, figure 6). Il s'agissait d'une crise tardive survenant au 12e mois après un arrêt de la corticothérapie et dans les suites d'une intervention chirurgicale pour ulcère hémorragique. L'administration de 25 ml de G.A.T. (soit 750 mg = 12,5 mg/kg) pendant 5 jours n'a pas entraîné d'amélioration.

L'association de la corticothérapie par contre a été efficace.

c) **Conclusion.**

★ *L'action thérapeutique de G.A.T. sur les greffes* ne semble pas modifier de façon importante l'avenir de la transplantation puisque les lésions observées au niveau du rein à long terme sont analogues à celles signalées par les équipes n'utilisant pas de G.A.L. (41).

Les résultats obtenus n'ont rien de comparable avec ceux obtenus chez l'animal. Cela est sans doute lié à l'insuffisance de la posologie et peut-être à la durée du traitement.

Cependant leur action, selon nous, apparaît au cours du premier mois. Les G.A.T. sont alors administrées à des doses plus élevées et de façon plus régulière. Pendant cette période nous n'avons, en effet, jamais observé de rejet clinique même chez les sujets ayant reçu un rein de donneur incompatible, c'est-à-dire dont le rapport d'histocompatibilité était inférieur à 0,50.

— *Obs. 1* : N.H.R. = 0,36 (pas de rejet).
— *Obs. 2* : N.H.R. = 0,08 (anurie prolongée de 35 jours, rejet tardif).
— *Obs. 3* : N.H.R. = 0,08 (anurie prolongée de 40 jours, rejet tardif).
— *Obs. 5* : N.H.R. = 0,11 (rejet pendant le 2e mois).
— *Obs. 8* : N.H.R. = 0,16 (pas de rejet clinique).

Rappelons que la fréquence des rejets précoces semble en corrélation avec le degré d'incompatibilité qui existe entre donneur et receveur (41). Ces rejets de la première semaine sont souvent constatés par les équipes n'utilisant ni corticoïdes ni G.A.L. Hamburger signale ainsi 24 crises précoces sur 106 transplantations (Bach et Leski, 41).

L'utilisation de plus fortes doses de G.A.T. devrait nous permettre de prolonger cette période libre de toute crise de rejet.

Soulignons enfin le mauvais pronostic des transplantations rénales chez les patients ayant présenté une nécrose corticale (169,

266). Gelfand (266) signale une survie maximum de 9 mois sur 10 cas. Notre patiente a vécu 15 mois (Obs. 2).

★ *Les complications dues à la corticothérapie* nous paraissent sévères au cours des premiers mois. Elles sont redoutables lorsqu'une fistule urinaire existe.

Les G.A.T. nous permettent donc de réduire les doses de corticoïdes administrées sans pour cela augmenter la fréquence des crises de rejet.

Le nombre de complications digestives nous invite à conserver cette attitude. Les ulcères duodénaux sont pourtant activement recherchés par notre équipe avant toute transplantation en faisant appel aux différentes méthodes modernes de diagnostic.

III. — LES RESULTATS OBTENUS EN DEHORS DE LA TRANSPLANTATION RENALE

Ce petit groupe de 4 patients n'a rien de commun avec le précédent. Le traitement immunosuppresseur n'était justifié que par la gravité de la maladie et par la possibilité d'une composante auto-immune dans la genèse de l'affection (Obs. 12, 13, 14 et 15). Les G.A.T. ont été administrées par voie I.V. à l'exclusion de toute autre thérapeutique. La posologie et le rythme des injections ont été les mêmes que pour les patients transplantés.

A. - ANALYSE DE NOS RESULTATS

1. - **Dans la myasthénie grave.**

a) *Justification du traitement.*

De nombreux arguments ont été apportés en faveur d'une origine auto-immune de la maladie d'Erb-Goldflam. Cette hypothèse est retenue par la plupart des auteurs. Un certain nombre de cas ont été décrits comme s'accompagnant d'un thymome. Une hyperplasie lymphoïde du thymus est souvent constatée. L'association immunologique entre la myasthénie grave et la pathologie thymique a été confirmée par la découverte dans le sérum de certains patients, d'anticorps réagissant « in vitro » avec la striation des muscles squelettiques et avec les cellules épithéliales du thymus. Cette maladie serait due à la fixation sur la membrane post-synaptique d'anticorps entrant en compétition avec l'acétylcholine. Ces anticorps inhibiteurs de la transmission neuromusculaire pourraient être produits par le thymus (Goldstein, 174). En fait ces auto-anticorps circulants sont sans doute secondaires au processus pathologique primitif et sans rapport avec la constitution du blocage neuromusculaire (Turck, 495 et Thivolet, 477).

Enfin des associations ont été décrites avec le lupus érythémateux disséminés et certaines dysthryoïdies, maladies pour lesquelles

des phénomènes d'auto-immunisation interviennent. Des phénomènes d'auto-immunisation peuvent donc s'observer dans la myasthénie mais cette auto-immunisation est peut-être la conséquence et non la cause de la maladie. Elle peut cependant contribuer à son entretien (« maladie auto-entretenue », Berthaux, 63).

b) *Résultats obtenus.*

— Dans un cas (Obs. 13) aucune amélioration n'a été notée. Cette jeune malade n'avait pas été thymectomisée. La G.A.T. bien tolérée d'abord, a provoqué une réponse immune au 10e jour.

— Dans l'autre cas (Obs. 12) un résultat relativement spectaculaire a été enregistré.

★ Sur le plan clinique dès le 3e jour une amélioration franche était notée, soulevant l'enthousiasme du malade. La parole devenait facile. Cette amélioration s'est précisée et en fait n'a été franche qu'à partir du 10e jour ; l'élocution, la mastication et la déglutition sont devenues quasi normales.

La prise de prostigmine a été espacée.

Une réaction d'immunisation a fait interrompre le traitement.

Cette amélioration s'est maintenue pendant 4 mois.

Ce malade avait été thymectomisé 3 ans avant.

★ Sur le plan biologique nous avons signalé la disparition quasi-totale des anticorps antimuscle strié (fig. 18, tableau XII).

★ Sur le plan électromyographique les signes enregistrés ont démontré l'amélioration.

c) *Remarques.*

Il faut opposer ces 2 résultats ; certes on ne peut pas tirer des conclusions définitives sur 2 cas mais la thymectomie déjà réalisée chez un malade a peut-être favorisé le succès thérapeutique (Serratrice, 433).

Très peu de malades atteints de myasthénie grave ont été traités par les G.A.L.

★ Brendel (76, 77) a rapporté un cas avec amélioration partielle. Les G.A.L. équines utilisées ont été préparées à partir des lymphocytes du canal thoracique.

★ Pirofsky (384) a signalé récemment l'intérêt des globulines antithymocytes dans le traitement des myasthénies graves.

8 malades ont été traités. 3 excellents résultats ont été enregistrés ; ils concernaient les 3 seuls patients qui avaient subi une thymectomie préalable.

Les résultats de Pirofsky s'inscrivent dans une série de 35 malades présentant des affections diverses dites auto-immunes. Les G.A.T. sont utilisées seules dans 15 cas, 9 améliorations sont notées. L'auteur est lui-même surpris de la qualité des résultats. On sait, en effet, que l'action des G.A.L. sur la réponse humorale n'est évidente que lorsque leur injection précède celle de l'antigène immunisant. On pourrait envisager une action sur la sécrétion d'anticorps propre

aux G.A.T. L'auteur pense plutôt que la pathologie de ces affections devrait être remise en question.

2. - **Dans un cas de cirrhose biliaire primitive** (Obs. 15).

a) *Justification du traitement.*

Cette affection décrite en 1875 par Hanot représente une entité clinique, biologique et anatomique dont l'étiologie demeure inconnue.

Mais différents arguments anatomopathologiques et immunologiques font suspecter une origine auto-immune dans cette maladie (Remacle, . 396).

On note en particulier la présence dans le sérum de nombreux auto-anticorps (antimitochondries, antithyroïde, anti-muscles lisses...).

Par ailleurs cette malade présentait une nouvelle aggravation ; aucune thérapeutique entreprise n'avait été efficace. Cela justifiait cette tentative.

b) *Les résultats.*

★ Dans notre observation aucun effet favorable n'a été observé. La tolérance a été d'emblée mauvaise. Les injections ont dû être espacées et la posologie réduite.

★ D'autres auteurs ont fait des essais thérapeutiques dans les hépatopathies chroniques évolutives sans résultat satisfaisant. Gateau et Caroli (166 bis) utilisèrent une G.A.T. Delmont et Lafon (118) ont eu recours à une G.A.L. (Mérieux). Brendel (77) dans un cas aurait observé une rémission partielle.

3. - **Dans un cas de myélome multiple.**

a) *Justification du traitement.*

— Dans tout myélome la prolifération maligne porte sur un seul clone de cellules secrétant un seul type d'immunoglobulines anormales. Certains myélomes ont une activité d'auto-anticorps. Les observations de myélomes avec paraprotéines à activité anti-facteur VIII peuvent en être un exemple.

— Dans le cadre de la théorie de la sélection clonale de Burnet (82), des clones cellulaires réagiraient spécifiquement contre les auto-antigènes.

— Dans notre observation nous n'avons pas eu la notion d'une activité d'autoanticorps ; mais la gravité de la maladie nous a autorisé à entreprendre cette thérapeutique. Les G.A.T. ne sont pas destinées à détruire les plasmocytes mais une parenté antigénique doit exister entre ces cellules et les lymphocytes.

b) *Les résultats.*

Dans notre observation : aucune amélioration n'a été constatée, ni sur le plan clinique ni sur le plan biologique. Les G.A.T. ont été assez bien tolérées surtout après la première injection.

— D'autres affections hématologiques ont fait l'objet d'essais thérapeutiques par les G.A.T.

— Pirofsky a traité une macroglobulinémie, un lymhosarcome et une leucémie lymphoïde aiguë sans succès.

Il obtint un bon résultat sur une leucémie lymphoïde chronique en associant un antimétabolite aux G.A.T.

B. - ANALYSE DES RESULTATS RAPPORTES PAR D'AUTRES GROUPES

1. - **Dans le cadre de greffes de moelle allogénique.**

La moelle a été le premier tissu allogénique greffé chez l'homme mais sa greffe est pourtant des plus difficiles. Le conditionnement par les corticoïdes et l'azathioprine qui peut suffire pour la transplantation d'organes est inefficace pour les greffes de moelle.

Les essais réalisés par Mathé et son équipe (302) ont montré que la G.A.L. suffit pour assurer la tolérance de ces greffes. Cette tolérance suppose une immunodépression profonde. Les résultats obtenus dans ce domaine suffisent à situer les G.A.L. à la meilleure place, parmi les différents procédés d'immunosuppression utilisés chez l'homme ou chez l'animal. En effet l'administration de G.A.L. avant la greffe de moelle suffit à supprimer de façon totale le risque de maladie secondaire aiguë même si les différences antigéniques entre donneur et receveur sont très marquées.

Actuellement grâce aux G.A.L. des greffes de moelle sont possibles après un conditionnement du receveur, sans danger. La greffe peut être partielle mais elle est durable.

— Amiel (10) obtient 3 succès durables sur 10 cas intéressant des aplasies médullaires idiopathiques ou provoquées par la tiomycine.

— Mathé (302) obtient 6 succès chez 12 receveurs leucemiques en aplasie médullaire.

2. - **Dans le cadre des affections neurologiques.**

a) *La sclérose en plaques* a fait l'objet de différents essais thérapeutiques.

★ Traeger (483 et 493) dans 7 cas se heurte à la réaction immunitaire des malades contre les protéines hétérologues. Le traitement est interrompu précocement.

★ Brendel (77), chez 10 patients obtient une rémission partielle dans 7 cas, chez des malades particulièrement graves. Les résultats ne sont pas détaillés. De plus, un drainage du canal thoracique précède le traitement. L'azathioprine et les corticoïdes sont administrés suivant le schéma décrit « d'immunosuppression maximale ». La tolérance aux globulines équines est ainsi obtenue.

★ Lhermitte et Marteau (1971, cités dans 433) ont traité 33 malades par l'association « G.A.L. + corticoïdes ». Le traitement a dû être interrompu chez 17 patients en raison de manifestations

d'intolérance. Les résultats analysés avec un recul de 12 à 18 mois montreraient un pourcentage d'amélioration supérieur au cours du traitement associant corticoïdes et G.A.L., par comparaison aux traitements utilisant les corticoïdes seuls.

★ Pirofsky (384) n'obtient aucun résultat favorable chez 3 patients traités par des G.A.T.

b) *La sclérose latérale amyotrophique.*

Brendel (77) obtient un résultat spectaculaire dans un cas avec son schéma thérapeutique d'immunosuppression maximale.

Nous avons traité récemment, sans succès, un malade présentant une paralysie labio-glosso-pharyngée.

c) *Les poly-radiculo-névrites inflammatoires.*

Le syndrome de Guillain-Barré est considéré actuellement comme très probablement en rapport avec le processus auto-immun. Mais dans cette affection les thérapeutiques immunosuppressives n'ont pas donné de bons résultats.

Drachman (1970, cité dans 433) en constate un cas chez un malade transplanté traité par l'azathioprine.

Pirofsky (384) n'obtient aucun résultat dans un cas traité par des G.A.T. et de l'azathioprine.

3. - **Dans le cadre des glomérulopathies.**

Les résultats obtenus ne sont guères encourageants.

— Traeger (488) ne signale pas d'amélioration franche dans les syndromes néphrotiques, il ne note aucune toxicité rénale.

— Pirofsky (384) traite quatre glomérulonéphrites. Un bon résultat est obtenu avec l'association de corticoïdes. Il enregistre un échec dans un cas de syndrome néphrotique.

4. - **Dans le cadre des collagénoses et de certaines affections apparentées.**

★ *Dans le lupus érythémateux.*

— Brendel (77) sur 3 malades traités obtient un excellent résultat en associant aux G.A.L. les corticoïdes et l'azathioprine.

— Pirofsky (384) dans 5 cas de glomérulonéphrite lupique observe 3 bons résultats. Il associe également des corticoïdes et de l'azathioprine dans deux cas.

★ *Dans les arthrites rhumatoïdes.*

— Deux cas sont traités par Pirofsky (384) Un seul réagit favorablement à la thérapeutique.

— Brendel (77) rapporte un échec dans un cas.

★ *Dans les dermato-myosites.*

— Brendel (77) signale une rémission complète dans un cas. Trois patients ont été traités.

★ *Dans la périartérite noueuse :* une amélioration incomplète est notée dans un cas par Brendel (77).

★ *Dans le syndrome de Goodpasture.*

— Pirofsky (384) enregistre un excellent résultat. Deux cas sont traités, les corticoïdes et l'azathioprine sont associés.

★ *Dans un cas d'artérite temporale :* une rémission est obtenue par Brendel (77).

5. - **Autres indications plus rares.**

— *L'ophtalmie sympathique* a bénéficié de façon spectaculaire du traitement par les G.A.L.

— Traeger (493) constate 2 rémissions complètes dans 2 cas traités.

— Brendel (77) obtient un succès chez un patient.

— *Syndrome de Hamman-Rich :* un échec thérapeutique est enregistré dans un cas par Pirofsky (384).

— *Le psoriasis* bénéficie d'un effet très favorable dans une observation de Pirofsky (384).

Conclusions.

L'intérêt des G.A.T. dans le traitement de diverses affections réunies dans le groupe confus des maladies dites auto-immunes, n'est pas nettement démontré. Cela en raison même de la nature des maladies en cause ; leur évolution est imprévisible. Elle se fait parfois par poussées partiellement ou totalement régressives.

Sur les plans éthique et technique des essais randomisés avec un groupe témoin sont difficiles à réaliser.

L'impression générale cependant est que le sérum donne parfois des résultats encourageants. La poursuite de telles tentatives se justifie mais il faut savoir détecter et autant que possible éviter la réponse immunitaire du patient contre la protéine hétérologue.

L'action immunosuppressive des G.A.T. nous paraît indiscutable. Tous les efforts doivent être orientés vers les méthodes qui permettront à cette action de se manifester de façon plus marquée. Il faut en effet pouvoir utiliser des lots de sérums parfaitement tolérés, non toxiques et avoir recours à de fortes doses si besoin.

L'association à d'autres immunosuppresseurs doit permettre de potentialiser l'action des G.A.T., de favoriser leur tolérance et dans certains cas d'éviter l'immunisation du patient contre les protéines de cheval.

Ces médicaments doivent donc toujours être associés aux G.A.T.

CHAPITRE VI

LE MÉCANISME D'ACTION

I — LES ANTICORPS ACTIFS DES G.A.L.

II — LES POINTS D'IMPACT DES G.A.L.

III — LE DEVENIR DES G.A.L. DANS L'ORGANISME

IV — LES MECANISMES CELLULAIRES DE L'IMMUNODEPRESSION

De nombreuses hypothèses ont été proposées pour expliquer le mode d'action des G.A.L. [Levey et Medawar (271, 273, 274)]. La G.A.T. agit sans doute comme la plupart des globulines actives antilymphocytes.

Nous avons vu que l'accord semble se faire pour attribuer un rôle essentiel à leur action élective sur la population des lymphocytes thymodépendants. Les différents tests étudiant les effets des G.A.L. in vivo et in vitro sont démonstratifs de cet effet.

Au niveau de la réaction immunitaire les G.A.L. interviennent avant tout sur la composante cellulaire, d'où leur action très marquée sur les rejets de greffes chez l'animal et sur les réactions d'H.S.R. chez l'homme. L'action sur la réponse humorale primaire est moins nette. Sur la réponse secondaire elle est sans doute nulle. Nous allons étudier :

1) Les anticorps actifs des G.A.L.
2) Les points d'impact des G.A.L.
3) Le devenir des G.A.L. dans l'organisme
4) Les mécanismes cellulaires de l'immunodépression.

Ces différents problèmes sont longuement débattus dans diverses publications récentes (27, 28, 35, 79, 102, 182, 194, 197, 232, 343, 421, 436, 501, 520, 530).

I. — LES ANTICORPS ACTIFS DES G.A.L.

1. - Nature des anticorps actifs.

Les G.A.L. contiennent de nombreux anticorps dont beaucoup n'ont pas une activité in vivo. Il s'agit en particulier des anticorps cytotoxiques et leucoagglutinants.

— Woodruff (538) estime que 4 à 9 x 10^9 molécules d'anticorps se fixent sur les lymphocytes. Les G.A.L. contiendraient en moyenne 0,6 à 2,3 % d'anticorps actifs.

— Chez le lapin les anticorps actifs sont essentiellement des IgG (Lance, 255). Pour les sérums de cheval nous avons vu que les avis sont discordants.

— Starzl (453) trouve que les 6 globulines doivent jouer un rôle dans l'activité des G.A.L. Betel et Balner (67) montrent à partir de différents lots de sérums équins que l'activité immunosuppressive est supportée par les IgG.

2. - Partie active de ces anticorps.

La digestion pepsique scinde les immunoglobulines en fragments divalents $F(ab')^2$ qui sont les sites anticorps. Ces derniers après

alkylation et réduction se séparent en fragments monovalents F ab.

L'activité de ces différents fragments et le rôle du fragment restant Fc ont été analysés.

L'activité immunosuppressive des fragments $F(ab')^2$ a été étudiée par différents auteurs in vitro et in vivo (Anderson, 13 ; Guttmann, 187).

a) *Les fragments $F(ab')^2$* ont paru actifs (187), mais de fortes doses étaient nécessaires. En outre Guttmann a montré que ces fragments $F(ab')^2$ étaient particulièrement immunogènes. Anderson (13) par contre, n'a pas constaté d'effet sur la survie des greffes de peau. On a alors pensé que le manque d'activité était lié à l'absence du fragment Fc nécessaire pour la fixation du complément. Mais depuis il a été démontré que ces fragments $F(ab')^2$ pouvaient avoir une activité immunodépressive à fortes doses, en l'absence de complément (Dormont. Congrès d'Immunologie - Washington, 1971).

b) *Les fragments F(ab)* seraient, selon Guttmann (187) incapables de provoquer une lymphopénie mais auraient une certaine activité immunosuppressive. Anderson (13) n'a rien noté de semblable. Une activité serait constatée pour de fortes doses (Mandel, 295 et Guttmann, 187) ; mais Woodruff (530) pense qu'il s'agit de préparations impures. L'activation des cultures mixtes de lymphocytes peut être obtenue en l'absence de complément (Dormont, 1971).

En définitive les fragments F(ab) semblent aussi doués d'une certaine activité immunosuppressive.

II. — LES POINTS D'IMPACT DES G.A.L.

Le « recouvrement » des sites antigéniques de l'organe transplanté par les anticorps des G.A.L. jouerait un rôle important pour Guttmann (187). Mais le point d'impact essentiel est représenté par les cellules immunocompétentes du receveur.

1. - Les lymphocytes thymodépendants.

Ils constituent les principales cibles (3, 28, 235, 271, 300, 498). Nous avons déjà rapporté les principaux arguments cliniques et biologiques en faveur de cette affirmation. Rappelons en particulier l'action élective sur les cellules formant des rosettes, dont on connaît la thymodépendance, ainsi que l'action inhibitrice de la réponse à la stimulation antigénique s'opposant à la reconnaissance de l'antigène. Cette dernière propriété est aussi le fait des cellules thymodépendantes.

De plus chez la souris l'antigène Thêta, spécifique du thymus, n'est plus retrouvé lorsque des G.A.L. sont administrées (390).

L'action des G.A.L. sur les lymphocytes à vie longue n'est donc pas uniquement liée au fait que ces cellules sont les plus abondantes dans le sang circulant où les anticorps antilymphocytes sont à leur

plus forte concentration.

2. - **Autres points d'impact.**

a) *Action sur les macrophages.*

De nombreuses G.A.L. se sont révélées toxiques pour les macrophages et on peut concevoir qu'une activité antimacrophage contribue à favoriser l'immunosuppression. Cela peut paraître paradoxal car les macrophages jouent un rôle actif dans le mécanisme d'action des G.A.L. (en particulier l'opsonisation des lymphocytes).

— Sheagren et Barth (436) ont récemment insisté sur cet aspect de l'action des G.A.L. Celles-ci seraient capables de bloquer l'activité du système réticulo-endothélial chez la souris. L'efficacité des injections suivantes de G.A.L. serait ainsi diminuée. Mais chez l'homme l'activité phagocytaire demeure normale.

Cette action sur les macrophages pourrait entraîner une potentialisation de certaines drogues administrées dont la durée de vie serait alors raccourcie.

b) *Action sur les lymphocytes médullaires.*

Nous avons vu qu'une certaine synergie d'action existait entre les lymphocytes T et les cellules médullaires pour la production d'anticorps antiglobules rouges de mouton chez la souris (Jeejeebhoy, 232). Les G.A.L. seraient capables d'inactiver ces cellules médullaires plus spécialisées dans la sécrétion d'anticorps.

La suppression de l'immunité de type humoral pourrait s'expliquer par une action de ce type ou par une interférence avec la production d'un facteur humoral thymique lequel, rappelons-le, agit également au niveau des cellules médullaires (421).

III. - LE DEVENIR DES G.A.L. DANS L'ORGANISME.

1. - **Fixation sur les cellules.**

Les cellules lymphoïdes sont atteintes au niveau du sang périphérique. Leur recirculation rapide explique les caractères de la lymphopénie. Les modifications observées au niveau des tissus sont en rapport avec cette déplétion lymphocytaire.

2. - **Fixation dans les tissus ?**

Des techniques d'immunofluorescence ont permis de visualiser cette fixation sur les lymphocytes (123).

La pénétration des G.A.L. dans les tissus lymphoïdes est très faible. L'utilisation d'IgG marquées et de la microscopie électronique ont permis à Denman et Frenkel (123) de préciser ces faits. La présence de G.A.L. au sein des tissus lymphoïdes leur a paru minime. Elle était pratiquement nulle au niveau du thymus ; les thymocytes y seraient épargnés.

Cette fixation est rapide puisque au bout de 6 à 8 h on ne

décèle plus d'anticorps antilymphocytaires dans le secteur plasmatique (64).

3. - **Spécificité d'organe ?**

Nous avons déjà signalé que les G.A.L. peuvent contenir des anticorps non spécifiques dirigés contre d'autres cellules et d'autres tissus, responsables parfois d'effets toxiques.

Thorsby (479) a montré qu'il existe des antigènes communs entre les lymphocytes et les polynucléaires.

On a pu préparer chez l'animal des sérums spécifiques antithymus (388, 389, 390, 391) mais cela ne présente pas un grand intérêt ; l'action des G.A.L. s'exerce toujours de façon préférentielle sur les lymphocytes circulants.

IV. — MECANISME CELLULAIRES DE L'IMMUNOSUPPRESSION.

Différentes théories ont été proposées pour expliquer l'action immunodépressive des G.A.L. Certaines semblent jouer un rôle secondaire. D'autres, par contre, expliquent la plupart des faits constatés et doivent être retenues. Ces dernières mettent au premier plan le rôle de la déplétion lymphocytaire et de l' « aveuglement » des lymphocytes (ou Blind folding).

1. - **La déplétion lymphocytaire.**

La lymphopénie observée après l'administration de G.A.L. pourrait expliquer l'immunodépression. Nous avons vu qu'elle est fréquente mais inconstante et de brève durée. Chez certains malades elle n'est pas observée, alors que l'immunodépression semble de bonne qualité. De plus, la lymphopénie observée au cours de traitements par des corticoïdes à fortes doses ou après une canulation prolongée du canal thoracique, ne s'accompagne pas d'un effet immunosuppresseur comparable. Cette déplétion des lymphocytes thymodépendants à vie longue est associée à une augmentation du nombre de lymphocytes à vie courte (Martin, 299).

Le mécanisme de cette déplétion pourrait être celui d'une *cytotoxicité* directe ou d'une simple *opsonisation*. Les lymphocytes seraient ensuite éliminés dans le foie et la rate (124, 301).

La totalité du complément est nécessaire pour obtenir un effet cytotoxique. L'opsonisation peut se faire chez la souris en l'absence de complément, si de fortes doses de G.A.L. sont utilisées (Roitt, 414) ; mais en général elle nécessite le complément.

Le rôle du cortisol dans la genèse de la lymphopénie semble secondaire. Woodruff (534) avait montré en 1951 que la surrénalectomie chez l'animal n'empêchait pas l'apparition de la lymphopénie.

2. - **« L'aveuglement lymphocytaire » ou « Blind folding ».**

— *Les méthodes d'immunofluorescence* ont montré que les anticorps antilymphocytes se fixent à la surface des cellules. On peut donc concevoir que ces lymphocytes « recouverts » soient incapables de reconnaître l'antigène. Cette théorie du « Blind folding » proposée par Levey et Medawar (273) est très séduisante. Elle expliquerait en effet l'action des G.A.L. dans les greffes incompatibles et le fait que leur activité apparaisse mieux lorsqu'elles sont administrées avant l'antigène.

— *Cette théorie est retenue aujourd'hui par la plupart des auteurs* même si des points restent inexpliqués. De plus elle ne s'oppose pas à la précédente ; les anticorps actifs des G.A.L. détruiraient une partie des lymphocytes et en recouvriraient une autre.

— *L'action élective sur les cellules thymodépendantes,* pour d'autres, serait due à leur plus grande sensibilité à l'action des G.A.L. L'existence de sites antigéniques spécifiques sur ces cellules jouerait un rôle. Rappelons que ces lymphocytes manifestent leur action essentiellement grâce à la présence de récepteurs de surface, alors que les cellules B, médullo-dépendantes agissent en sécrétant des anticorps.

Mitchison (318, 319, 320) a insisté sur l'importance de ces récepteurs antigéniques présents à la surface des cellules « T » qui interviennent dans la reconnaissance de l'antigène.

Greaves (182) a montré que les sérums « antichaînes légères » (préparés à partir de sérums de myélomateux) étaient capables d'inhiber la réaction G.V.H. mieux que d'autres sérums. L'activité inhibitrice des G.A.L. est donc due à la présence d'anticorps antichaînes légères. Nous avons vu que le fragment $F(ab')^2$ peut agir sur les cellules. On peut donc penser que ces sites antigéniques de surface sont des immunoglobulines. Ces IgG seraient différentes des anticorps sécrétés (Schlossmann, 430).

Warner (507) a récemment confirmé ces résultats ; il insiste sur l'intérêt de la préparation de sérums antichaînes légères, en particulier pour le conditionnement des greffes de moelle.

Revillard et Brochier (403, 406)étudient l'action stimulante et inhibitrice des G.A.L. sur les cultures de lymphocytes humains en présence d'antigène. L'hypothèse du « Blind folding » leur permet d'expliquer certains faits observés.

— *Le rôle du complément* n'est pas encore précisé avec exactitude. Les fractions les plus utiles à ce phénomène de recouvrement semblent être les deux premières C'^1 et C'^4 (Woodruff, 530). Ce sont les deux seules fractions utiles pour le test des rosettes qui correspond aussi à un phénomène de recouvrement des cellules T (Bach, 37). Les fractions C'^2 et C'^3 peuvent aussi jouer un rôle. La fraction C'^5 par contre n'intervient pas puisque les G.A.L. sont actives chez les souris qui ne la possèdent pas. Cinader (102) a, par ailleurs,

montré chez ces animaux que l'activité immunosuppressive des G.A.L. diminue lorsqu'on ajoute la fraction C'^5. Cet auteur en déduit que les G.A.L. pourraient contenir des anticorps favorisant les rejets.

Le complément se fixe sur le fragment Fc des immunoglobulines. Nous avons vu que la fixation des fragments $F(ab')^2$ et F(ab) pouvait dans certaines conditions avoir un effet immunosuppresseur. Le complément ne peut alors pas se fixer. De plus les tests d'inhibition des cultures de lymphocytes sont réalisés en l'absence de complément. On peut donc dire que ce dernier n'est peut-être pas indispensable. Les fractions C'^1 et C'^4 sont utiles.

3. - **Autres théories proposées.**

a) « *L'activation stérile* ».

Les G.A.L. modifieraient les lymphocytes. Comme pour la phytohémagglutinine une transformation lymphoblastique serait observée ; les cellules perdraient ainsi toute immunocompétence.

Cette théorie n'est plus retenue.

b) *La compétition antigénique.*

Selon cette hypothèse les lymphocytes accaparés par la production d'anticorps antiprotéines hétérologues ne seraient plus capables de répondre à la stimulation antigénique.

c) *La facilitation.*

Suivant cette théorie les anticorps antilymphocytaires masqueraient les antigènes du greffon.

En fait l'injection de G.A.L. dans l'artère rénale du greffon n'améliore pas la qualité de l'immunosuppression chez l'animal.

d) *La thymectomie immunologique.*

L'activité du thymus serait inhibée par suppression du facteur humoral thymique. Les sérums antithymocytes agiraient ainsi. Mais nous avons vu que les G.A.L. ne pénètrent pas dans le thymus.

e) *La paralysie immunitaire.*

De fortes doses de G.A.L. sont nécessaires pour observer cet effet. Des doses équivalentes de sérum hétérologue normal n'entraînent aucune modification.

Conclusions.

Seuls les deux premiers mécanismes d'action sont en accord avec les résultats observés in vivo et in vitro.

Les G.A.L. agissent donc en provoquant une déplétion lymphocytaire. Cette déplétion touche les lymphocytes thymodépendants. Un mécanisme de cytotoxicité peut détruire les cellules d'emblée ou seulement après leur recouvrement par les anticorps antilymphocytes.

Le « Blind folding » ne s'accompagne pas obligatoirement de la mort cellulaire ; les lymphocytes sont ainsi inactivés.

Les fractions C'^1 et C'^4 du complément jouent peut-être un rôle in vivo.

CHAPITRE VII

LES PERSPECTIVES D'AVENIR

I — AMELIORATION DES TECHNIQUES DE PRODUCTION

II — AMELIORATION DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES

III — LES PROGRES REALISES EN IMMUNOLOGIE CELLULAIRE

Dans l'arsenal des immunosuppresseurs proposés actuellement au clinicien les G.A.L. occupent une place honorable.

Leur puissante action immunodépressive est largement démontrée par les résultats obtenus en expérimentation animale.

Les essais cliniques pratiqués chez l'homme ne soulèvent cependant pas chez tous le même enthousiasme. Ils peuvent même paraître décevants si on les compare aux données expérimentales. En fait il faut tenir compte dans toute interprétation de la qualité des G.A.L. obtenues et des méthodes thérapeutiques utilisées.

Les conclusions définitives sur l'intérêt des G.A.L. en pathologie humaine, au cours des transplantations d'organes en particulier, ne pourront être formulées que lorsque seront perfectionnés et codifiés les méthodes de préparation et les schémas thérapeutiques.

D'autres techniques sont encore à l'étude pour obtenir la tolérance des organes transplantés. Mitchison (320) consacre la plus grande partie de ses travaux aux mécanismes d'induction de la tolérance immunologique.

Voisin, en France, étudie les phénomènes de facilitation active et passive ; ceux-ci aboutiraient à un blocage des antigènes par les anticorps de facilitation. Les sites antigéniques seraient ainsi mis à l'abri de la reconnaissance et de l'agression par les lymphocytes. Les G.A.L. pourraient être utiles pour favoriser l'apparition de ces états de tolérance immunologique et de ces phénomènes de facilitation.

I. — L'AMELIORATION DES TECHNIQUES DE PRODUCTION.

Le choix d'une bonne source d'antigène devrait permettre d'accroître les quantités de G.A.L. disponibles. Le perfectionnement des méthodes d'immunisation est destiné à utiliser de moindres quantités d'antigène.

Le recours à d'autres animaux que le cheval, en particulier le lapin, est sans doute une possibilité supplémentaire pour l'amélioration du rendement. L'expérience de Gozzo et Monaco (177) semble démonstrative. Elle permettrait par ailleurs d'obtenir des sérums mieux tolérés et moins toxiques.

Les manifestations d'intolérance locale sont encore trop fréquentes ; elles limitent la posologie et la durée du traitement. L'administration de plus fortes doses de G.A.L. devrait augmenter l'efficacité thérapeutique, mais cela n'est possible que si la tolérance est bonne et si aucun signe de toxicité ne se manifeste.

Nous avons vu que les sérums préparés à partir de lymphocytes

du canal thoracique ou de thymocytes semblent plus actifs et moins toxiques. Comme nous l'avons montré l'utilisation du thymus est possible chez l'homme sans trop de difficultés. Une bonne organisation devrait faciliter la « récolte » des quantités d'antigène nécessaire. L'obtention d'un produit plus pur, induisant moins d'accidents anaphylactiques sera possible lorsqu'on aura précisé le siège exact des différentes fractions actives des anticorps antilymphocytes. Parallèlement seront ainsi éliminés les produits moins actifs ou toxiques.

II. — L'AMELIORATION DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES.

Elle dépend en partie de la qualité du produit obtenu. On se heurte en effet, lors des essais cliniques, aux manifestations d'intolérance et à la réponse immunitaire du malade contre les protéines hétérologues.

Nous avons vu que le recours à la voie I.V. n'augmente pas la toxicité des G.A.L. Elle permet l'administration de plus fortes doses. Mais celle-ci ne peut être prolongée indéfiniment.

Les tentatives d'induction de tolérance aux protéines de cheval n'ont pas encore donné de résultats régulièrement satisfaisants. Tous les efforts doivent cependant être poursuivis dans ce but sans négliger pour autant les essais d'induction de tolérance aux antigènes de transplantation du donneur (Woodruff, 530). L'association systématique d'autres immunodépresseurs, à des doses modérées, semble améliorer la tolérance aux G.A.L. et leur efficacité thérapeutique.

Une meilleure sélection des donneurs par les techniques des groupages tissulaires réduira sans doute aussi le nombre des échecs. Les résultats à long terme observés dans le domaine des transplantations ne semblent pas influencés par le recours aux G.A.L. mais cela ne devrait pas faire abandonner ce procédé d'immunosuppression. Toutes les possibilités des G.A.L. n'ont sans doute pas encore été exploitées. Cela justifie la poursuite d'essais qui sont sans danger réel et qui s'avèrent bénéfiques selon l'avis de la plupart des auteurs.

III. — LES PROGRES REALISES EN IMMUNOLOGIE CELLULAIRE.

Les G.A.L. ont permis de faire évoluer très rapidement nos connaissances des phénomènes observés au niveau de la réaction immunitaire. Les lymphocytes sont au centre de cette réaction et il est logique d'essayer de les détruire. Le comportement de ces cellules en présence d'antigènes étrangers et au contact des G.A.L. fait encore l'objet de nombreux travaux. Les mécanismes cellulaires du rejet de greffe font intervenir les lymphocytes thymo-dépendants. L'action élective des G.A.L. sur ces cellules est démontrée.

Enfin, les états de tolérance induits par l'injection d'antigènes solubles pourraient être plus facilement obtenus en associant des immunosuppresseurs tels que les G.A.L. (Traeger, 486).

Ces données expérimentales laissent donc envisager de nouvelles perspectives pour l'utilisation des sérums antilymphocytaires en pathologie humaine.

CONCLUSIONS

La production de globulines équines antithymocytes a été décidée dès 1969 par l'Institut Mérieux. La collaboration avec différents services hospitaliers a permis de fournir l'antigène humain nécessaire à cette préparation.

La majorité des thymus ont pu être prélevés sur le cadavre dans le service de réanimation infantile du Professeur M. Carcassonne à Marseille. Nous avons suivi les différentes étapes de cette production. Elles sont décrites et analysées dans la première partie de ce travail.

Les lots de sérum obtenus ont fait l'objet de multiples contrôles, in vitro et in vivo chez l'animal, afin d'apprécier l'activité immunosuppressive et l'éventuelle toxicité des G.A.T.

Les tests pratiqués se sont révélés satisfaisants. Nous avons entrepris les premiers essais cliniques de ce produit au début de l'année 1970.

Deux groupes de patients ont été suivis : 11 ont été traités à l'occasion d'une transplantation rénale ; 4 autres ont reçu des G.A.T. pour des affections sévères, n'ayant réagi à aucune thérapeutique et pour lesquelles des phénomènes d'auto-immunisation semblaient possibles.

Les critères retenus pour cette étude étaient destinés à apprécier la tolérance locale et générale des G.A.T., le retentissement sur les différents organes et en particulier sur le rein, les réactions d'immunisation contre les protéines hétérologues, l'activité immunosuppressive enfin.

Ces différentes données sont rapportées dans la deuxième partie de ce travail.

Dans la troisième partie ces résultats sont analysés à la lumière de nos connaissances actuelles dans le domaine des transplantations d'organes et des procédés d'immunosuppression. Nous nous sommes référé, tout au long de cette discussion, aux observations réalisées par les principales équipes mondiales.

Les effets des G.A.T. sur les lymphocytes circulants et sur les plaquettes ont été largement analysés. La lymphopénie observée est constante, mais transitoire. Une thrombopénie peut être notée lorsque de fortes doses de G.A.T. sont utilisées.

Les effets des G.A.T. sur le parenchyme rénal n'ont pu être étudiés qu'à partir de prélèvements biopsiques réalisés sur les transplants. Nous avons souligné la difficulté d'une interprétation précise des lésions observées. Celles-ci pouvaient être secondaires à des processus de rejet ou à une glomérulo-néphrite de récidive. Ces mécanismes ne sont pas encore bien précisés. Nos constatations, faites dans le cadre de la microscopie électronique, nous ont semblé analogues à celles effectuées par d'autres groupes n'utilisant pas les G.A.T. Rien ne nous a permis de suspecter une glomérulo-néphrite sérique. L'existence de dépôts linéaires sous-endothéliaux observés au niveau

des glomérules dans un cas nous a fait envisager la possibilité d'une glomérulo-néphrite par anticorps anti-membrane basale. D'autres arguments nous ont fait écarter cette hypothèse.

L'immunisation des malades contre la protéine hétérologue est apparue plus fréquente lorsqu'aucun immunosuppresseur chimique n'était associé au traitement. Pour cette raison, nous conseillons aussi de telles associations thérapeutiques lorsqu'on prévoit l'emploi des G.A.T. L'induction d'un état de tolérance vis-à-vis des protéines équines est souhaitable mais encore difficile.

Nous avons pu mettre en évidence dans notre groupe de patients transplantés, l'activité immunosuppressive des G.A.T. Leur action sur les tests d'hypersensibilité retardée a été démonstrative. Celle sur les phénomènes de rejet nous a paru notable pendant le premier mois, aucune crise précoce du transplant n'ayant été observée.

Dans le deuxième groupe de malades, les G.A.T. ont été administrées seules. Nous avons constaté un effet thérapeutique relativement spectaculaire dans un cas de myasthénie grave.

Ces différents faits nous font penser que les doses de G.A.T. utilisées ont sans doute été insuffisantes. Nous avons recours depuis à des posologies plus fortes.

L'action des G.A.T. s'exercerait préférentiellement sur les lymphocytes thymodépendants. Le mécanisme de cette action au niveau de la cellule n'est pas encore parfaitement connu. Mais on peut penser que l'activité est en rapport avec la déplétion lymphocytaire obtenue et avec l'inactivation des lymphocytes qui ne sont pas détruits. Un processus d' « aveuglement » (ou « Blind folding ») des sites antigéniques de la cellule par les anticorps antilymphocytaires serait responsable de cette inactivation.

Les G.A.T. utilisées ont donc donné satisfaction lors des essais cliniques. D'énormes progrès restent à accomplir car l'emploi de fortes doses peut favoriser l'apparition d'effets toxiques, sur les plaquettes en particulier.

Des essais semblables méritent d'être poursuivis. Il n'existe aucun danger réel. Certains résultats thérapeutiques sont particulièrement encourageants. L'avenir des G.A.T. dépend donc des progrès qui seront réalisés pour permettre une meilleure tolérance et l'administration de fortes doses sans effets secondaires toxiques. Il dépend aussi des résultats qui seront obtenus par d'autres procédés d'immunosuppression. La mise au point de méthodes susceptibles de créer une tolérance immunologique devrait dans l'avenir simplifier le conditionnement thérapeutique des transplantations d'organes.

Lu et approuvé,
Le Président du Jury :
D. PICARD.

Vu : Marseille, le
Le Doyen :
H. ROUX.

BIBLIOGRAPHIE

1 - ABAZA H.M., NOLAN B., WATT J.G. et WOODRUFF M.F.A. — Effect of antilymphocytic serum on the survival of renal homotransplants in dogs. Transplantation, 1966, **4,** 618.
2 - ACKERMAN G.L. et NOLAN C.M. — Adrenocortical responsiveness after alternate-day corticosteroid therapy. New Engl. J. Med., 1968, **278,** 405.
3 - AGNEW H.D. — The effect of heterologous antilymphocyte serum on small lymphocyte population of rats. J. exp. Med. 1968, **128,** 111.
4 - ALEXANDER J.W. et DIONIGI R. — Histopathological effects of type specific antilymphocyte globulin. J. Surg. Res., 1971, **11,** 74.
5 - ALLISON A.C. — Tumour development following immunosuppression. Proc. roy. Soc. Med., 1970, **63,** 1077.
6 - ALLISON A.C. et LAW L.W. — Effects of antilymphocyte serum on virus oncogenesis. Proc. Soc. exp. Biol. Méd., 1968, **127,** 207.
7 - AL-FALLUGI, MINTON J.P. et DODD M.C. — Developmental resistance to polyoma virus oncogenesis and runting in mice treated with ALS. Fred. Proc., 1969, **28,** 768.
8 - AMEMIYA M., KASHIWAGI N., PUTNAM C.W. et STARZL T.E. — Cross reactivity studies of horse, goat and rabbit antilymphocyte globulin. Clin. exp. Immunol., 1970, **6,** 279.
9 - AMIEL J.L. — Le sérum antilymphocytaire en thérapeutique. Revue Prat., 1970, **20,** 31 bis, 153.
10 - AMIEL J.L., MATHE G., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CHOAY J., TROLARD P., HAYAT M., SCHLUMBERGER J.R. et JASMIN C. — Les greffes de moelle osseuse allogénique après conditionnement par le sérum antilymphocytaire dans les états d'aplasie médullaire. La Presse Médicale, 1970, **78,** 40, 1727.
11 - AMOS B. — Genetic control of the human HL-A histocompatibility system : alternatives to the two sublocus hypothesis. Transplant. Proc., 1971, **3,** 71.
12 - AMOS D.B. and VAN ROOD J.J. — Histocompatibility testing, 1965, Copenhagen, Munksgaard, 1965.
13 - ANDERSON N.F., JAMES K. et WOODRUFF M.T.A. — Effect of antilymphocytic antibody and antibody fragments on skin-homograft survival and the blood-lymphocyte count in rats. Lancet, 1967, **1,** 1126.
14 - ANDRES G.A. — Lésions glomérulaires des reins transplantés. Cours international de transplantation, Lyon, 1971 (à paraître).
14 bis - ANDRES G.A., MORGAN C., HSU K.C., ROTHENBERG M.S. et CHAPEAU M.L. — Electron microscopic studies of experimental nephritis with ferritin-conjugated antibody. J. Exper. Med., 1963, **117,** 691.
15 - ANIGSTEIN L. et ANIGSTEIN D.M. — Serologic response of mice inoculated with human or rat thymus antiserum. Texas Rep. Biol. Med., 1968, **26,** 273.
16 - ANTILYMPHOCYTE SERUM, Ciba Foundation. Study Group n° 29, G.E.W. Wolstenholme et M. O'Connor ed. Londres 1967, J.A. Churchill.
17 - ANTOINE B. — Two antigenic classes of peripheral lymphocytes demonstrated by a different capability in tackling als antibodies. Rev. Europ. études clin. et biol., 1970, **15,** 545.
17 bis - ANTOINE B., BACH J.F., NEVEU T. et DORRINGTON WARD P. — La fibrinurie. Actualités Néphro. Hôp. Necker 1969, page 97. Ed. Flammarion 1969, Paris.
18 - ANTOINE B., DARDENNE M., NEVEU T., FOURNIER C. et BACH J.F. — Analytic study of 69 anti-mouse lymphocyte rabbit sera. II. « In vitro activity ». Path. et Biol., 1970, **18,** 479.
19 - ANTOINE B., NEVEU T., BACH J.F. et DARDENNE M. — Activité immunoprécipitante de divers sérums antiymphocytaires. Comparaisons avec d'autres effets, p. 123 in Advance in Transplantation, Proc. Ist int. Congr. Transpl. Soc. Paris 1967 Copenhagen, 1968, Munksgaard, ed.
20 - ANTOINE B., NEVEU T., WARD P.D. — Fibrinuria during renal transplantation. Transplantation, 1969, **8,** 98.
21 - ASCHKENASY A., BACH VAROFF R. et GRABAR P. — Action nocive des anticorps cytotoxiques anti-thymus sur les lymphocytes et les neutrophiles sanguins ainsi que sur les protéines sériques chez des rats en cours de réfection après un régime sans azote. C.A. Acad. Sci., 1968, **267,** 1788.
22 - BACH F.H. — Donor recipient pairing for transplantation : present limitations and future objectives. Europ. J. Clin. biol. Res., 1970, **15,** 141.
23 - BACH F.H. et BACH T.L. — Mixed leukocyte cultures in transplantation immunology. Transplant. Proc., 1971, **3,** 942.

24 - BACH F.H. et HIRSCHHORN. — Lymphocyte interaction : on potential histocompatibility test in vitro. Science, 1964, **143,** 813.
25 - BAC J.F. — Les sérums antilymphocytes. Vie Méd., 1968, **49,** 93.
26 - BACH J.F. — Mise en évidence d'une population de lymphocytes particulièrement sensibles à certains immunosuppresseurs. C.R. Scand. Sci., 1969, **268,** 883.
27 - BACH J.F. — Les sérums antilymphocytes. I. Revue Europ. Etudes Clin. et Biol., 1970, **15,** 28.
28 - BACH J.F. — Les sérums antilymphocytes. II. Rev. Europ. Etudes Clin. et Biol., 1970, **15,** 258.
29 - BACH J.F. — Acquisitions récentes sur les immunosuppresseurs. Cours international de transplantation, Lyon 1970, page 27, Simep éditions, Lyon.
30 - BACH J.F. — Immunosuppression by chemical agents. Transplant. Proc., 1971, **3,** 27.
31 - BACH J.F. et ANTOINE B. — In vitro detection of immunosuppressive activity of antilymphocyte sera. Nature, 1968, **217,** 658.
32 - BACH J.F., BALNER H., DARDENNE M., HORS J.H., JOSSO F. et DORMONT J. — Peut-on mesurer in vitro l'efficacité et la toxicité d'un sérum antilymphocytes ? Presse Méd. 1971, **78,** 535.
33 - BACH J.F. et DARDENNE M. — Signification du phénomène de rosette spontanée chez la souris. C.R. Acad. Sci., 1969, **269,** 751.
34 - BACH J.F., DARDENNE M. et ANTOINE B. — Un nouveau test d'activité des sérums anti-lymphocytes : l'inhibition du phénomènes de rosettes, Path. Biol. 1968, **16,** 657.
35 - BACH J.F., DARDENNE M. and DAVIES A.J.S. — Early effect of adult thymectomy. Nature, 1971, **231,** 110.
36 - BACH J.F., DARDENNE M. et DORMONT J. — Les sérums antilymphocytes. Gaz. Méd. France, 1968, **76,** 40.
37 - BACH J.F., DARDENNE M., DORMONT J. en ANTOINE B. — A new in vitro test evaluating ALS potency. Transplant. Proc., 1969, **1,** 403.
38 - BACH J.F., DARDENNE M., GALANAUD P., WATCHI J.M. et ANTOINE B. — Analytic study of 69 anti-mouse lymphocyte rabbit sera. I. « In vivo » activity. Path. et Biol., 1970, **18,** 474.
39 - BACH J.F. et DORMONT J. — Further developments of the rosette inhibition test for the testing of antihuman lymphocyte serum. Transplantation, 1971, **11,** 1, 96.
40 - BACH J.F., DORMONT J., DARDENNE M. et BALNER H. — In vitro rosette inhibition by antihuman ALS. Correlations with skin graft prolongation in primates. Transplantation, 1968, **8,** 267.
41 - BACH J.F. et LESKI M. — The rejection crises in human renal transplantation. Rev. Europ. Etudes clin. et biol., 1970, **15,** 1048.
42 - BACH J.F., NEVEU T., KLEIN M., WATCHI J.M., DARDENNE M. et ANTOINE B. — Recherche de corrélations entre diverses propriétés de sérums antilymphocytes, p. 117 in Cellbound immunity with special reference to antilymphocyte serum and immunotherapy of cancer, Liège, 1967.
42 bis - BAILLE Y., BLANC T.R., MONTIES J.R., GOUDARD A. et HENRY E. — La place de l'héparine dans le traitement du rejet d'homogreffe. Marseille Médical, 1970, **2,** 89.
43 - BALNER H. — Immunosuppression and neoplasia. Rev. Europ. Etudes clin. et biol., 1970, **15,** 599.
44 - BALNER H. — Perspectives of imomunosuppression. Transplant Proc., 1971, **3, 1,** 949.
45 - BALNER H. — Testing anti-human lymphocyte sera in subhuman primates. Lancet, 1971, **1,** 848.
46 - BALNER H. et DERSJANT M. — Effects of antilymphocyte sera in primates. In Antilymphocytic serum, Ciba Foundation, Study Group N° 29, G.E.W. Wolstenholme et M. O'Connor ed., Londres, 1967, J.A. Churchill.
47 - BALNER H. and DERSJANT M. — Increased oncogenic effect of methyl-cholanthrene after treatment with antilymphocyte serum. Nature, 1969, **224,** 376.
48 - BALNER H., DERSJANT M. et Van BEKKUM D.W. — Testing of anti-human lymphocyte sera in chimpanzees and monkeys. Proc. Symp. Imm. Clin. Biol. Organ Transplant., Bonn, 1968.
49 - BALNER H., DERSJANT M. and Van BEKKUM D.W. — Testing of anti-human lymphocyte sera in chimpanzees and lower primates. Transplantation, 1969, **8,** 281.
50 - BALNER H., DERSJANT M. et Van BEKKUM D.W. — Studies in immuno-supression. Methods to evaluate anti-human lymphocyte sera. Transpl. Proc., 1969, **1,** 629.

50 bis - BALNER H., DERSJANT M., Van LEEUWEN A. et Van ROOD J.J. — Identification of 2 major leucocyte antigens of rhesus monkeys and their relation to histocompatibility. In : Histocompatibility testing 1967, p. 267, Munksgaard Copenhagen.
51 - BALNER H., EYSVOOGEL V.P. et CLETON F.J. — Testing of anti-human lymphocyte sera in chimpanzees and lower primates. Lancet, 1968, **1**, 19.
51 bis - BARIETY J., DRUET P.M. et BALAFREJ L. — Immunopathologie des glomérulopathies., Rev. Prat., 1971, **21**, 22, 3307.
52 - BARONI C.D., KIMBALL J.W., WARD E.N. et wAGAR R.D. — A histological and immunological study of rabbit anti-mouse lymphocyte serum in BALB/c mice. Transplantation, 1969, **7**, 303.
53 - BARTH R.F. — Supression of cellular antibody production in mice by combined treatment with heterologous antilymphocyte and anti-sheep cell sera. Fed. Proc., 1968, **28**, 694.
54 - BARTH R.F., SOUTHWORTH J. et BURGER G.M. — Studies on heterologous antilymphocyte and antithymocyte sera. I. Serologic specificity and immunosuppresive activity of rabbit anti-mouse sera on the primary immune response. J. Immunol., 1968, **101**, 282.
55 - BARTH R.T. et SOUTHWORTH. J. — Studies on heterologous antilymphocyte sera. II. Effect on cellular antibody production during early primary and secondary immune response of mice to sheep erythorcytes. J. Immunol., 1968, **101**, 1283.
55 bis - BATCHELOR J.R., ELLIS F., FRENCH M.E. BEWICK M. et CAMERON J.S. Immunological enhancement of human kidney graft. Lancet, 1970, **2**, 1007.
56 - BATCHELOR J.R., JOSEY V.C. et CROME P.E. — Further studies on influence of HL-A incompatibility on cadaveric renal transplantation. Transplant. Proc., 1971, **3**, 133.
57 - BELZER F.O., KOUNTZ S.L. and PERKINS M.A. — Red-cell cold auto-agglutinins as a cause of failure of renal allotransplantation. Transplantation, 1971, **11**, 4, 422.
58 - BERENBAUM M.C. — Time-dependant immunosuppressive effects of anti-thymocyte serum. Nature, 1967, **215**, 1481.
59 - BERGER J. et GALLE P. — Dépôts denses au sein des membranes basales du rein. Presse Méd., 1963, **71**, 2351.
60 - BERGER J., YANEVA M. et ANTOINE B. — Etud immuno-histochimique des lésions glomérulaires. J. Urol. Nephrol, 1969, **75**, 269.
61 - BERGER J., YANEVA M., HINGLAIS N. — Immunofluorescence des glomérulonéphrites. Actualités Néphrol. Hôp. Necker, 1971, page 17, Ed. Flammarion, Paris.
62 - BERGER J. — Apport de l'immunofluorescence à la pathologie du rein transplanté. Cours international de transplantation, Lyon 1971 (à paraître).
63 - BERTHAUX R. et MOULIAS R. — Le concept d'auto-immunité. Rev. Prat., 1971, **21**, 22, 3267.
64 - BERTHOUX F. — Etude de la distribution et de l'élimination des globulines antilymphocytaires chez l'homme par la méthode des traceurs nucléaires. Thèse. Lyon, 1971.
65 - BERTHOUX F., TRAEGER J. and REVILLARD J.P. — Catabolic rate of 125 or 131 horse antihuman lymphocyte globulins (ALG) in long-term ALG-treated patients. Europ. Soc. Clin. Inves. 5th Annual Meeting. Scheveningen 1971 April 22, 23 and 24.
66 - BESREDKA. — La leucotoxine et son action sur le système leucocytaire. Ann. Inst. Pasteur, 1900, **14**, 390.
67 - BETEL I., APPELMAN A.W.M. et BALNER H. — The localization of the immunosuppressive activity in horse anti-monkey lymphocyte sera. Transplantation, 1970, **9**, 4, 431.
68 - BINNS R.M., SIMPSON E., NEHLSEN S.L. and RUSZKIEWICZ M. — A method for producing immunosuppressive antilymphocyte serum in pigs and ruminants. Transplant. Proc., 1971, **3**, 1, 784.
69 - BIRTCH A.G., CARPENTER C.B., TILNEY N.L., HAMPERS C.L., HAGER F.B., LEVINE L., WILSON R.E. et MURRAY J.E. — Controlled clinical trial of antilymphocyte globulin in human renal allografts. Transplant. Proc., 1971, **3**, 762.
70 - BOAK J.L., DAGHER R.K., CORSON J.M. et WILSON R.E. — Modifcation of the graft-versus-host syndrome by anti-lymphocyte serum treatment of te host. Clin. exp. Immunol., 1968, **3**, 801.

71 - BOEHMIG H.J., GILES G.R., AMEMIYA H., WILSON C.B., COBURG A.J., GENTON E., BUNCH D.L., DIXON F.J. et STARZL T. — Hyperacute rejection of renal homografts : with particular reference to coagulation changes humoral antibodies and formed bloods elements. Transplant. Proc., 1971, **3,** 2, 1105.
72 - BONNEAU M., LATOUR M., PLAN R., BERANGER G. et TRIAU R. — Survie des greffes de peau chez le macaque rhesus traité par SAL humain. Etude statistique et quantitative. Symposium n° 26. Standardisation des GAL, Versailles, mars 1970.
73 - BRAUN W.E. and MERRILL J.P. — Urine fibrinogen fragments in human renal allografs. A possible mechanism of renal injury, New-Engl. J. Med, 1968, **278,** 1366.
74 - BREMBERG S., KLEIN E. et STJERNSVARD J. — Effect of heterologous antilymphoid-cell serum on tumor iso-grafts and viral leukemogenesis. Cancer Res., 1967, **27,** 2113.
75 - BRENDEL W. — The clinical use of ALG. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 280.
76 - BRENDEL W., LAND W., HOFF V. et SEIFERT J. — Induction of tolerance in man to horse IgG. Lancet, 1969, **2,** 1141.
77 - BRENDEL W., LOB G. et SEIFERT J. — Indications et résultats des GAL en dehors des transplantations rénales. Troisième Cours International de Transplantation, Lyon 1971 (à paraître).
78 - BRENNER A. — Aspects de la pathologie chirurgicale du thymus. A propos de 30 observations. Thèse de Médecine, Lille, 1968.
79 - BROCHIER J. et REVILLARD J.P. — In vitro stimulation or inhibition of lymphocyte activation by antilymphocyte serum. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 788.
80 - BUNTING C.M. — The effects of lymphocytoxins and myelotoxins on the leucocytes of the blood and on the blood-forming organs. Univ. Penn. Med. Bill., 1903, **16,** 200.
81 - BURLESON R. et LEVEY R.M. — Demonstration of thymic function in vitro. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 918.
82 - BURNET F.M. — Evolution of the immune process in vertebrates. Nature, 1968, **218,** 426.
83 - BUTLER W.T. et ROSSEN R.D. — Increasing effectiveness of antilymphocytic globulin by prevention of antibody formation to horse IgG. Transplant. Proc., 1971, **3, 1,** 733.
84 - BUTLER W.T., ROSSEN R.D., HERSH E.M., de BAKEY M.E., DIETRICH E.B., BROOKS D.K., COOLEY D.A., NORA J.J., LEACHMAN R.D., ROCHELLE D.J., TRENTIN J.J., JUDO K.P., BEAL A.C., JENKINS D.E., MORGEN R.O. et KNIGHT V. — Prevention of rapid immune elimination of antilymphocytic globulins in transplant patients. Nature, 1969, **224,** 856.
85 - BUTLER W.T., ROSSEN R.D., MORGEN R.O., TRENTIN J.J., JUDO K.P. et KNIGHT V. — Development of rapid plasma clearance of antlymphocytic globulins in renal transplanted patients. Fed. Proc., 1970, **29,** 1, 194.
86 - BUTLER W.T., ROSSEN R.D., REISBERG M.A., MAZOV J.B., TRENTIN J.J. et JUDO K.P. — Antibody formation to equine antilymphocytic globulins (ALG) in man : effect on absorption, distribution and effectiveness of the ALG. J. Immunol., 1971, **106,** 1.
86 bis - CACHERA J.P. — Résultats à long terme de la greffe du cœur. Cours International de Transplantation, Lyon 1970, page 183, Simep ed.
87 - CACHERA J.P., LACOMBE M., BUI-MONG-HUNG, LACASSAGNE J.P., CREPIN Y., HATHAWAY A., HALPERN B. et DUBOST Ch. — Greffe allogénique du cœur chez le chien traité par un sérum ou une globuline anti-lymphocytaire. Presse Méd. 1968, **76,** 1557.
88 - CALNE R.Y. — Renal Transplantation. Londres 1963, Arnold ed., 190 p.
89 - CALNE R.Y. — Antigen-induced immunosuppression for organ grafting. Transplant. Proc., 1971, **3,** 21.
90 - CARLSSON S., HEDNER U., NILSSON I.M., BERGENTZ S.E. et LJUNGQVIST U. — Kidney transplantation and fibrinolytic split products in serum and urine. Transplantation, 1970, **10,** 5, 366.
91 - CARPENTER C.B., GILL T.J., MERRILL G.T.J. et DAMMIN G.J. — Alterations in human serum β^1C globulin (C'3) in renal transplantation. Amer. J. Med., 1967, **43,** 854.
92 - CARPENTER C.B., RASHID A., BUSCH G.J., KATZ M.L., SHEFFER H.L., VALENTINE M.D., BIRTCH R.G., KAY R.G., MURRAY J.E., AUSTEN K.F. et MERRILL J.P. — A clinical trial of horse antihuman lymphocyte globulin in renal and hepatic

93 - CARPENTER C.B., MERRILL J.P. et coll. — A clinical trial of horse anti human lymphocyte globulin in renal and hepatic transplantation. In B. HALPERN : Symposium du C.N.R.S. sur les sérums antilymphocytaires, Lyon, 1969.
93 bis. - CARRAZ M., PLAN R., PREVOT J., REVILLARD J.P., VEYSSERE C., LATOUR M., BONNEAU M., TRIAU R., FRIES D., TRAEGER J. — In : J.F. Bach et coll. : International Symposium on antilymphocyte serum. Versailles 1970, Bâle 1970, Karger ed.
94 - CASELEY J., MOSES V.K., LICHTER E.A. et JONASSON O. — Iso-immunsation of hemodialysis patients : leukocytepoor versus whole blood transfusions. Transplant. Proc., 1971, **3,** 365.
95 - CASPARY E.A., FIELD E.J. et WOODRUFF M.F.A. — Nonspecies specificity of antilymphocyte serum. Transplantaion, 1971, **11,** 2, 170.
96 - CAZAL P. — L'apparente dualité du système lymphoïde. Presse Méd., 1966, **74,** 47, 2401
97 - CAZAL P. — Les fonctions du thymus. XXXVII[me] Congrès français de Médecine, 1969, Ed. Masson, Paris 1969.
98 - CEPPELLINI R., BONNARD G.D., COPPO F., MIGGIANO V.C., POSPISIC M., CURTONI E.S. et PELLEGRINO M. — Mixed leukocyte cultures and HL-A antigens. I. Reactivity of young fetuses, newborns and mothers at delivery. II. Inhibition by anti HL-A sera. Transplant. Proc., 1971, **3,** 58.
99 - CHARD T. — Isoantigenic specificity of rabbit anti-mouse lymphocyte sera : properties « in vitro » and « in vivo » of their F(ab')2 fragments. Nature, 1968, **218,** 378.
100 - CHEW W.B. et LAWRENCE J.S. — Antilymphocytic serum. J. Immunol. 1937, **33,** 271.
101 - CHRISTIAN H.A. et LEEN J.F. — Some further observations on leucocytotoxins. Boston Med. Surg. J., 1905, **152,** 397.
102 - CINADER B., JEEJEEBHOY H.F., KOH S.W. et RABBAT A.G. — Immunosuppressive and graft-rejecting antibodies in heterologous antilymphocytic serum. J. exp. 1971, **133,** 1, 81
103 - CLAMAN H.N. et BRUNSTETTER F.H. — Effects of antilymphocyte serum and phytohemagglutinin upon cultures of human thymus and peripheral blood lymphoid cells. I. Morphologic and biochemical studies of thymus and blood lymphoid cells. Lab. Invest., 1968, **18,** 757.
104 - CLARKE J.A., SALSBURY A.J. et WILLOUGHBY P.A. — The effects of various antisera on the surfaces of sensitized rat lymph-node cells. J. Path. Bact., 1968, **96,** 235.
105 - CLUNIE G.J.A., NOLA B, JAMES K., WATT J.G. et WOODRUFF M.F.A. — Prolongation on canine renal allograft survival with antilymphocytic serum. Transplantation, 1968, **6,** 459.
105 bis - COCHRANE C.G., — Immunologic tissue injury mediated by neutrophilic leukocytes. In : Advances in Immunology. Ed. by Dixon et Kinkel, New York 1968, Academic Press, p. 97.
106 - COHEN B.J., DE VRIES M.J., VAN NOORD M.J. et LUBBE F.M. — Strain-specific renal toxicity of heterologous anti-lymphocyte gammaglobulin in mice. Transplantation, 1970, **10,** 1, 19.
107 - COLMAN A.W., BRAUN W.E., BUSCH G.J., DAMMIN G.J. et MERRIL J.F. — Coagulation studies in the hyperacute and other forms of renal allograft rejection. New-Engl. J. Med., 1969, **281,** 685.
107 bis - CROSNIER J. — Les complications immunologipues rénales de la transplantation du rein. J. Urol. Nephrol., 1969, **75,** 12 bis, 237.
108 - CRUICKSHANK A.H. — Anti-lymphocytic serum. Bri. J. exp. Path., 1941, **22,** 126.
109 - DALTON A.J. et HAGUENAU F. — In : Ultrastructure of the kidney Ultrastructural pathology of the glomerulus. Academic Press, New York and London, p. 174-186.
110 - DARROW C.C., LA FONTAINE G.S., SMITH J.J., MARTIN D.P. SELL K.W. et KAY HOE D.E. — Prolonged rhesus skin allograft survival produced by antihuman thymocyte serums. Transplant. Proc., 1971, **3,** 790.
111 - DAUSSET J. — The genetics of transplantation antigens. Transplant. Proc., 1971, **3,** 8.
112 - DAUSSET J., COLOMBANI J., LEGRAND L. et FELLOUS M. — In : Histocompatibility testing 1970, Copenhagen, Munksgaard 1970.
113 - DAVIES R.C., GLASCOW A.H., WILLIAMS L.F., NABSETH D.C., OLSSON C.A., SCHMITT G.W., IDELSON B.A., COOPERLAND S.R., HARRINGTON G.T. et MANNICH J.A. — Trial of rabbit antihuman ALG in cadaver kidney transplantation. Transplantation Proc., 1971, **3,** 1, 766.

114 - DAVIES R.C. et LEWIS J.Jr — Effect of thymectomy on an antilymphocyte serum treated human tumor xenograft. Surg. Forum, 1967, **18,** 229.
115 - DAVIES R.C. et LEWIS J.L. Jr. — The effect of adult thymectomy on the immunosuppression obtained by treatment with antilymphocyte serum. Transplantation, 1968, **6,** 879.
116 - DAVIES D.A.L., MANSTONE A.J., VIZA P., COLOMBANI J. et DAUSSET J. — Isolement et caractérisation chimique des antigènes de transplantation chez l'homme. La Presse Médicale, 1968, **76,** 37, 1753.
117 - DEBRAY-SACHS M. et DORMONT J. — Isolement des lymphocytes à partir du sang circulant chez l'homme normal et urémique. Rev. Franç. Etudes clin. et biol., 1968, **13,** 413.
118 - DELMONT J. et LAFON J. — Traitement de la cirrhose biliaire primitive par une globuline antilymphocyte. Presse Médicale, 1971, **79,** 2, 51.
119 - DELEZENNE C. — Contribution à l'étude des sérums antileucocytaires. C.R. Acad. Sci., 1900, **938.**
120 - DE MEESTER T.R., ANDERSON N.D. et SHAFFER C.F. — The effect of heterology antilymphocyte serum on mouse hemopoietic stem cells. J. exp. Med., 1968, **127,** 731.
121 - DENMAN A.M., DENMAN E.J. et HOLBOROW E.J. — Suppression of Coombs-positive haemolytic anaemia in Nz B mice by antilymphocyte-globulin, Lancet, 1967, **1,** 1084.
122 - DENMAN A.M. et FRENKEL E.P. — Studies of the effect of induced immune lymphopenia. I. Enhanced effects of rabbit anti-rat lymphocyte globulin in rats tolerant to rabbit immunoglobulin G., J. Immunol., 1967, **98,** 498.
123 - DENMAN A.M. et FRENKEL E.P. — Mode of action of antilymphocyte globulin. II. Changes in the lymphoid cell population in rats treated with antilymphocyte globulin. Immunology, 1968, **14,** 115.
125 - DENMAN A.M., RUSSEL A.S. et DENMAN E.J. — Renal disease in (NZB × NZB)F mice treated with antilymphocytic antibody. II. Effects of restoration with isogeneic allogeneic and xogeneic lymphoid cells. Clin. exp. Immunol., 1970, **6,** 841.
126 - DEODHAR S.D., KONOMI K., NAKAMOTO S.I. et KURUVILA K.C. — Clinical experience with antilymphocyte globulin (ALG) in renal transplantation. Transplant. Proc., 1971, **3,** 759.
127 - DEODHAR S.D., KUwLINCA A.G., VIDT D.G., ROBERTSON A.L. et HAZARD J.B. — Development of reticulum-cell sarcoma at the site of antilymphocyte globulin injection in a patient with renal transplant. The New-Engl. J.O.A. Med., 1969, **280,** n° 20, 1104.
128 - DEODHAR S.D., ZUHKLE V. et NAKAMOTO S. — Serum immunoglobulins in human renal allotransplantation. Fed. Proc., 1967, **26,** 5.
129 - DICKE H.W., MARQUET R.L., HEYSTEK G.A. et BALNER H. — Effect of immunosuppressive treatment and leukocyte antigen matching on kidney allografts in rhesus monkeys. Transplant. Proc., 1971, **3,** 484.
130 - DIXON F.J. — The role of antigen-antibody complexes in disease. Harvey Lecture, 1963, **28,** 21.
131 - DIXON F.J. — Renal injury induced by antigen antibody complexes and other immunologic means. Federation Proc., 1965, **24,** 98.
132 - DIXON J.F. — The pathogenesis of glomerulonepritis. Amer. J. Med., 1968, **44,** 493.
133 - DIXON F.J., WILSON C.B., MARQUARDT H. — Les glomérulonéphrites immunologiques expérimentales. Actualités Nephrol. Hôp. Necker, 1971, pages 8-16, éd. Flammarion, Paris.
134 - DOAK P.B., DALTON N.T., MEREDITH J., MONTGOMERIE J.Z. et NORTH J.D.K. — Use of antilymphocyte globulin after cadaveric renal transplantation. Brit. Med. J., 1969, **4,** 522.
135 - DORMONT J., DEBRAY-SACHS M. et BACH J.F. — Sérum antilymphocytes et transplantation d'organes. Act. Néphr., 1969, 2341, Flammarion éd., Paris.
136 - DORMONT J., EYQUEM A., LAVERGNE M., BACH J.F., DIMITRIU D., WATCHI J.M., LAMY R. et RAYNAUD M. — Allogreffes rénales chez des chiens traités par des sérums antilymphocytes. Path. Biol., 1969, **17,** 807.
137 - DORMONT J., EYQUEM A., LAVERGNE M., BACH J.F., DIMITRIU D., WATCHI J.M., LAMY R. et RAYNAUD M. — Etudes des sérums de chevaux antilymphocytes de chien. In : Progress in Immunological Standardization, Bâle, vol. IV, Karger éd., p. 230.
138 - DORMONT J., JOSSO F., HORS J., JUNGERS P. et BACH J.F. — Toxicité et effets secondaires des sérums antilymphocytaires. J. Urol. Nephrol., 1969, **75,** 9, 589.

139 - DUBERNARD J.M., GLASSOCK R.J., DAMMIN G.J. et MURRAY J.E. — The effect of sheep antilymphocyte plasma on survival of dog renal allograft, p. 145 in Abstracts 1er Congrès Int. Soc. Transpl., Paris 1967.
140 - DUBERNARD J.M., BONNEAU M., BOMEL J. MONTAGARD J., BLITZ M., LATOUR M., BLANC-BRUNAT N., FRIES D., BROCHARD J.C., BANSILLON V., BANSILLON G. et CAPODICASA G. — Renal and skin xenografts from baboons to macaques : effects of antilymphocyte globulins. Transplant. Proc., 1971, **3**, 1, 545.
141 - DU BERNARD J.M., MIKAELOFF Ph., BOMEL G. et RASSAT J.P. — Etude expérimentale de l'action des sérums antilymphocytes. J. Méd. Lyon, 1970, **59**, **9**.
142 - DUJARRIC DE LA RIVIERE R. et EYQUEM A. — Les groupes sanguins chez les animaux, p. 272, 1 vol., Paris 1953, Ed. Méd. Flammarion.
143 - DULANEY A.D., GOLDSMITH Y., ARNESEN K. et BUXTON L. — A serological study of cytoplasmic fraction from the spleens of normal and leukemic mice. Cancer Res., 1949, **9**, 217.
144 - DUMONDE D.C., WOLSTENCROFT R.A., PANAYI G.S., MATTHEW M., MORLEY J. et HOWSON W.T. — « Lymphokines » = non antibody mediators of cellular immunity generated by lymphocyte activation. Nature, 1969, **224,** 5214, 38.
145 - EIJSVOOGEL V.P., SCHELLEKENS P.T.A., BREUR-VRIESENDORP B., KONING L., KOCH C., Van LEEUWEN A. et Van ROOD J.J. — Mixed lymphocyte cultures and HL-A. Transplant. Proc., 1971, **3,** 85.
146 - EPSTEIN W.V., GULIASSY P.F., TAN M. et RAE A.I. — Effect of renal homotransplantation on the metabolism on the light chains of immunoglobulins. Ann. Int. Med., 1968, **68,** 48.
147 - EVANS D.B., MILLARD P.R. et HEBERTSON B.M. — Hepatic dysfunction associated with renal transplantation. Lancet, 1968, **2,** 929.
148 - EYQUEM A. — Le sérum antilymphocytaire. Bulletin Inst. Pasteur, 1968, **66,** 10, 2031.
149 - FELDMAN J.D., HAMMER D. et DIXON F.J. — Experimental glomerulonephritis. III. Pathogenesis of glomerular ultrastructural lesions in Nephrotoxic serum nephritis. Lab. Invest., 1963, **12,** 748.
150 - FINCH J.C., CAJANDE A. et ROSS J.C. — Leukocyte response to leukocyte nuclear and cytoplasmic antisera. J. Lab. clin. Med., 1955, **46,** 871.
151 - FINCH J.C., ROSS J.F. et EBAUGH F.G. — Immunologic mechanisms of leukocyte abnormalities. J. Lab. Clin. Med., 1953, **42,** 555.
152 - FISHER E.R. et FISHER B. — Antilymphocyte serum in Nephrotoxic serum nephritis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970, **133,** 1342.
153 - FISHER J.C. et MANNICK J.A. — The effect of antilymphocyte serum on the recognition of tumor-specific transplantation antigens. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. (N.Y.), 1970, **134,** 703.
154 - FISHER E.R., SOLIMAN O. et FISHER B. — Effect of antilymphocyte serum on parameters of growth of MCA-induced tumours. Nature, 1969, **221,** 287.
155 - FOERSTER J., LAMELIN J.P., GREEN I. et BENACERRAT B. — A quantitative study of the stimulation of DNA synthesis in lymph node cell culture by antilymphocyte serum anti-gamma globulin serum, specific antigen and phytohemagglutinin. J. Exp. Med., 1969, **129,** 295.
156 - FOX M., DIETHELM A.G., ORR N., DU BERNARD J.M., STUART F.P., DAMMIN G.J. et MURRAY J.E. — Sheep anti-dog lymphocyte plama as a mean of immunosuppression in dog renal allografts. Surg. Forum, 1967, **18,** 272.
157 - FOX M., ORR W.Mc.N., GASSOCK R.J. et MURRAY J.E. — The effect of sheep antilymphocyte plasma on the survival of dog renal allografts. Proc. Roy. Soc. Med., 1968, **61,** 877.
158 - FRANCIS G.E., MULLIGAN W. et WORMAUL A. — Labelling of proteins with iodine 131, sulphur 35 and phosphorus 32. Nature, 1951, **167,** 748.
159 - FRENKEL E.P., LIENERMANN G. et BAUM J. — The effect of specific anti-small lymphocyte serum on immunologic responsiveness. Clin. Res., 1967, **15,** 294.
159 bis - FRIEDMAN E.A. — Methylprednisolone therapy and allograft rejection. Transplantation, 1970, **10,** 6, 552.
160 - FRIEDMAN M. et CEGLOWSKI W.S. — Cellular hemolysin formation « in vitro » : factors influencing appearance of secondary (7 S) antibody plaque forming cells. In : Proc. 3nd annual leukocyte culture Conf. Uowo Cuty, nov. 1967, W.U. Ricke ed. Appleton New York, 1969, p. 681.
160 bis - FRIEDMAN E.A., GELFAND M. et BERNHEIMER H.P. — Synergism in immunosuppression. Transplantation, 1971, **11,** 5, 479.

161 - FRIEDMAN H., SCHWARTZ I.R. et BANNETT A. — Suppression of antibody forming cells « in vivo » and « in vitro » by thymus antiserum. In Abstracts 1er Congr. Int. Soc. Transpl., Paris, 1967, p. 146.
162 - FRIES D. — Transplantation rénale humaine. Acquisitions récentes. In : Cours International de transplantation, Lyon 1970, p. 131-147, Fond. Mérieux, Simep Ed.
163 - FRIEDS D., BLANC-BRUNAT N. et TRAEGER J. — Pathology of renal allografts in patients receiving long term antilymphocyte globulin therapy. Transplantation, 1970, **10,** 1, 20.
164 - FRIES D., BRYON P., BRUNAT N., BROCHIER J., CARRAZ M., VEYSSEYRE C., PREVOST C., PREVOST Y. et TRAEGER J. — Ultrastructure des lymphocytes transformés « in vitro » sous l'action d'un sérum antilymphocyte humain, p. 128 in Abstracts 1er Congr. Int. Soc. Transpl., Paris, 1967.
165 - FRIES D., BRYON P.A., BLANC-BRUNAT N., BROCHIER J., CARRAZ M. et TRAEGER J. — Ultra-structure of ALS transformed lymphocytes. Exp. Cell. Res., 1969, **54,** 23.
165 bis - GALLE P. et DE MONTERA M. — Examen au microscope électronique des cellules infiltrant le tissu interstitiel d'un homotransplant rénal humain. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 1962, **7,** 40.
166 - GALLE P., HINGLAIS N. et CROSNIER J. — Recurrence of an original glomerular lesion in three renal allografts. Transplant. Proc., 1971, **3,** 368.
166 bis - GATEAU Ph., EYQUEM A., HECHT Y., LEVY V.G. et CAROL J. — Essai de traitement des hépatites chroniques par la globuline antithymocyte. Presse Méd., 1971, **79,** 2, 51.
167 - GAUGAS J.M., CHESTERMAN F.C., HIRSCH M.S., REES R.J.W., HARVEY J.J. et GILCHRIST C. — Unexpected high incidence of tumours in thymectomized mice treated with antilymphocytic globulin and mycobacterium leprae. Nature, 1969, **221,** 1033.
168 - GAUGAS J.M. et RESS R.J.W. — Enhancing effect of antilymphocytic serum on mycobacterial infections in mice. Nature, 1968, **219,** 408.
169 - GELFAND M.C. et FRIEDMAN E.A. — Prognosis of renal allotransplant in patients with bilateral renal cortical necrosis. Transplantation, 1970, **10** 5, 422.
170 - GEWURZ H., MOBERG A.W., JOHNSON L., SIMMONS R.L. et NAJARIAN J.S. — Induction of tolerance to horse gammaglobulin (HoALG) in humans and experimental animals. Transplant. Proc., 1971, **3,** 737.
171 - GEWURZ H., MOBERG A.W., SIMMONS R.L., POLLARA, GUNNARSSON A. et SOLL R. — Induction of immunologic tolerance to antilymphocyte globulin in man. Surg. Forum, 1969, **20,** 259.
172 - GEWURZ H., PICKERING R.J., MOBERG A., SIMMONS R.L., GOOD R.A. et NAJARIAN J.S. — Reactivities to horse antilymphocyte globulin : a case of serum sickness nephritis with complement alteration in man. Int. Arch. Allergy Appl. Immunl., 1970 (in press).
173 - GILKERSON S.W., SCOTT S.M. et GADDY L. — Titers of antilymphocytic sera determined by immunofluorescence. Amer. J. Clin. Path., 1970, **53,** 928.
174 - GOLDSTEIN G. et WHITTINGHAM S. — Histological and serological features of experimental auto-immune thymitis in guinea pigs. Clin. Exp. Immunol., 1967, **2,** 257.
175 - GOODMAN J.W. — Cellular interaction between thymocytes and transplanted marrow stern cells. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 430.
176 - GOUST J.M., MOULIAS R., BERTHAUX P. — Les phénomènes d'immunité à médiation cellulaire : mise en évidence in vitro chez l'homme. Rev. Prat., 1971, **21,** 22, 3291.
177 - GOZZO J.J., WOOD M.L. et MONACO A.P. — Use of minimal doses of lymphoid cells for production of heterologous antilymphocyte serum. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 779.
178 - GRABAR P., SELIGMANN T. et BERNARD J. — Méthodes de préparation d'extrats leucocytaires et de sérums antileucocytaires susceptibles d'être utilisés pour des études immunochimiques. Ann. Inst. Pasteur, 1955, **83,** 548.
179 - GRABAR P., TADJEBAKCHE A. et BUFFE D. — Activités spécifiques d'anticorps anti-thymus du rat. Ann. Inst. Pasteur, 1968, **114,** 159.
180 - GRASBECK R., NORDMAN C.T. et CHAPELLE A. — Mitogenis action of antileucocyte immune serum on peripheral leucocytes « in vitro ». Lancet, 1963, **ii,** 385.
181 - GRAY J.G., MONACO A.P., WOOD M.L. et RUSSEL P.S. — Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice. I. « In vitro » and « in vivo »properties.

J. Immunol., 1966, **96,** 2, 217.
182 - GREAVES M.F. — Biological effects anti-immunoglobulins : Evidence for immunoglobulin. Receptors on « T » and « B » lymphocytes. Transplant. Rev., 1970, **5,** 45.
183 - GREAVES M.F., TURSI A., PLAYFAIR J.H.L., TORRIGNIANI G., ZAMIR R. et ROITT I.M. — Immunosuppressive potency and « in vitro » activity of antilymphocyte globulin. Lancet, 1969, **I,** 68.
184 - GROGAN J.B. et SHIVERS B.R. — Allogradt survival after treatment with antilymphocyte serum combined with immunosuppressive drugs. Surg., 1969, **66,** 1085.
185 - GUTTMANN R.D., CARPENTER C.B., LINDQUIST R.R. et MERRILL J.P. — Treatment with heterologous antithymus sera : nephritis associated with modification of renal allografts rejection and the immune status of the host to the foreign protein. Transplantation, 1967, **5,** 1115.
186 - GUTTMANN R.D., CARPENTER C.B., LINDQUIST R.R. et MERRILL J.P. — Renal transplantation in the inbred rat. III. A study of heterologous antithymocyte sera. J. Exp. Med., 1967, **126,** 1099.
187 - GUTTMANN R.D., CARPENPTER C.B., LINDQUIST R.R. et MERRILL J.P. — An immunosuppressive site of action of heterologous antilymphocyte serum. Lancet, 1967, **1,** 248.
188 - GUTTMANN R.D. et LINDQUIST R.R. — Hematopoietic origin of immunological target in enhancement of renal allografts. Transplant. Proc,, 1971, **3,** 717.
189 - GUTTMANN R.D., LINDQUIST R.R., OCKNER S. et MERRILL J.P. — Mechanism of long-term survival of renal allografts after treatment with antilymphocyte antibody. Transplant. Proc., 1969, **1,** 463.
190 - HALGRIMSON C.G., RAPAPORT F.T., TERASAKI P.I., PORTER K.A., ANDRES G., PENN J., PUTNAM C.W. et STARZL T.E. — Net histocompatibility ratios (NHR) for clinical transplantation. Transplant. Proc., 1971, **3,** 140.
191 - HALPERN B.N., CACHERA J.P., LACOMBE M., HATHAWAY A., CREPIN Y., HUNG B., LAURENT D. et DUBOST Ch. — The remarkable efficienty of sheep antidog ALS in prolongation of heart allografts. Transplant. Proc., 1971, **1,** 467.
192 - HAMBURGER, CROSNIER J., DESCAMPS B. et ROWINSKA D. — The value of present methods used for the selection or organ donors. Transplant. Proc., 1971, **1,** 260.
193 - HAMBURGER J., CROSNIER J. et DORMONT J. — Observation in patients with a well-tolerated homotransplanted kidney = possibility of a new secondary disease. Ann. N.Y. Acad. ci., 1964, **120,** 558.
194 - HAMBURGER J., CROSNIER J., DORMONT J. et BACH J.F. — La transplantation rénale : théorie et pratique. Ed. Flammarion, Paris, 1971.
195 - HARDY M.A., QUINT J., GOLDSTEIN A.L., WHITE A., SATE D. et BATTISTO J.R. — Effects of an antiserum to calf thymosin on lymphoid cell « in vitro ». Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1969, **130,** 214.
196 - HARDY M.A., QUINT J. et STATE D. — Prolongation of skin allograft survival in mice by an antiserum to calf thymosin. Transplantation, 1969, **7,** 223.
197 - HARRIS N.S., MERINO G.E. et NAJARIAN J.S. — Mode of action of antilymphocyte sera (ALS). Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 797-799.
198 - HARRIS R. et VIZA D. — The HL-A polymorphism. Rev. Europ. Etudes clin. et biol., 1971, **16,** 515.
198 bis - HEBREARD J. et CASANOVA P. — Coloration et réactions histochimiques applicables aux coupes semi-fines dans l'étude des biopsies rénales (Techniques). J. Urol. Nephrol., 1970, **76,** 9, 846.
199 - HELLMANN K., HAWKINS R.F., WHITECROSS S. — Antilymphocytic serum and tumour dissemination. Brit. Med. J., 1968, **2,** 533.
200 - HERSH E.M., BUTLER W.T., ROSSEN R.D., MORGEN R.D. et SUKI W. — Lymphocyte activation during allograft rejection. Transplant. Proc. ,1971, **3,** 457.
201 - HESS M.W. — Experimental thymectomy : possibilities and limitation. Springer Ed., Berlin, 1968.
202 - HEYMANN W., HACKEL D.B., HARWOOD S., WILSON S.G.F. et HUNTER J.L. — Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1959, **100,** 660.
203 - HINTZ B. et WEBBER M.M. — Antithymic antibody localization in the mouse. Nature, 1965, **208,** 797.
204 - HIRSCH M.S. et MURPHY F.A. — The effect of antilymphocyte serun on lymphocyte chorio meningitis (LCM) virus infection in mice. Fed. Proc., 1967, **26,** 481.
205 - HIRSCH M.S. et MURPHY F.A. — Effects of anti-thymocyte serum on 17-D yellow fever infection in adult mice. Nature, 1967, **216,** 179.

206 - HIRSCH M.S. et MURPHY F.A. — Effects of antilymphoid sera on viral infections. Lancet, 1968, **2,** 37.
207 - HIRSCH M.S., MURPHY F.A. et HICKLIN M.D. — Immunopathology of lymphocytic choriomeningitis virus infection of new born mice. Antithymocyte serum effects on glomerulonephritis and wasting disease. J. Exp. Med., 1968, **127,** 757.
208 - HIRSCH M.S., MURPHY F.A., NAHMIAS A.J. et KAYE H.S. — Antithymocyte serum effects on viral infections. Fed. Proc., 1968, **27,** 734.
209 - HIRSCH M.S., NAHMIAS A.J., MURPHY F.A. et KRAMER J.H. — Cellular immunity in vaccinia infection of mice. Antithymocyte serum effects on primary and secondary responsiveness. J. Exp. Med., 1968, **128,** 121.
210 - HOEHN R.J. et SIMMONS R.L. — Immunosuppressive drugs combined with heterologous antilymphocyte serum for allograft prolongation transplantation. Transplantation, 1967, **5,** 1409.
211 - HOLL-ALLEN R.T.J., SCHARLI A.F., MAGGS P.R., BUSCH G.J., SIMONIAN S.J. et WILSON R.E. — Active enhacement of canine renal allograft using solubilized lymphocyte antigen. Transplantation, 1970, **10,** 6, 472.
212 - HOLT J.L., LING N.R. et STANWORTH D.R. — The effect of heterologous antisera and rheumatoid factor on the synthesis of DNA and protein by human peripheral lymphocytes. Immunochemistry, 1966, **3,** 359.
213 - HOWARD R.J., DOUGHERTY S.F. et MERGENHAGEN S.E. — Prolongation of skin homografts by rabbit antimouse lymphocyte serum in mice rendered tolerant to rabbit gamma globulin. J. Immunol., 1968, **101,** 301.
214 - HUME D.M., LEE H.M., PIERCE J.C. et COBB G.C. — Histocompatibility concomitants of the clinical course of renal homografts. Transplant. Proc., 1971, **3,** 371.
215 - HUME D.M., STERLING W.A., WEYMOUTH R.J., SIEBEL M.A., MADDE G.E. et LEE H.M. — Glomerulonephritis in human renal homotransplant. Transplant. Proc., 1970, **2,** 3, 361.
216 - HUNTLEY R.T., TAYLOR P.D., IWASAKI Y., MARCHIORO T.L., JEEJEEBHOY H.F., PORTER K.A. et STARZL T.E. — Use of antilymphocyte serum to prolong dog homograft survival. Surg Forum 1966, **17,** 2330.
217 - INDERBITZIN T. — The relationship of lymphocytes, delayed cutaneous allergic reactions and histamine. Int. Arch. Allergy, 1958, **8,** 150.
218 - INDERBITZIN T. — Histamine in allergic responses of the skin. In : Henry Ford symposium on mechanism of hypersensitivity, ed. by J.H. Shaffer, G.A.
219 - IWASAKI Y., PORTER K.A., AMEND J.R., MARCHIORO T.L., ZULKE V. et STARZL T.E. — The preparation and testing of horse anti-dog and anti-human antilymphoid plasmal or serum and its protein fraction. Surg. Gynec. Obstet., 1967, **124,** 1-24.
220 - JAMES K. — Antilymphocytic antibody. A review Clin. Exp. Immunol., 1967, **2,** 615.
221 - JAMES K. — Some factors influencing the ability of antilymphocytic antibody to suppress humoral antibody formation. Clin. Exp. Immunol., 1967, **2, 685.**
222 - JAMES K. et JUBB V.S. — Effect of anti-rat lymphocyte antibody on humoral antibody formation. Nature, 1967, **215,** 367.
223 - JAMES K., PULLARD P. et JAMES V.S. — Further studies on the effect of antilymphocytic antibody on humoral antibody formation. Clin. Exp. Immunol., 1968, **3,** 963.
224 - JEANNET M. — Anticorps HL-A et transplantation rénale. In : Cours international de transplantation, Lyon 1970, Fond. Mérieux, Simep édit., p. 107.
225 - JEANNET M. — Histocompatibility testing using leucocyte typing and mixed lymphocyte culture in kidney transplants. Helv. Med. Acta, 1970, **35,** 168.
226 - JEANNET M., PINN V.W., FLAX M.H., WINN H.J. et RUSSEL P.S. — Humoral antibodies in renal allotransplantation in man. New Engl. J. Med., 1970, **282,** 111.
227 - JEEJEEBHOY H.F. — Effects of rabbit antirat lymphocyte plasma on immune response of rats thymectomized in adult life. Lancet, 1965, **ii,** 106.
228 - JEEJEEBHOY H.F. — In : Table ronde sur le sérum antilymphocyte humain, Paris 25-6-1967, édité par Fondation Mérieux.
229 - JEEJEEBHOY H.F. — The relationship of lymphopenia production and lymphocyte agglutination and cytotoxic titers to the immunosuppressive potency of heterologous antilymphocyte plasma. Transplantation, 1967, **5,** 1121.
230 - JEEJEEBHOY H.F. — Studies of the mode of action of heterologous antilymphocyte plasma. I. A comparison of the immunosuppressive propesties of dog and rabbit anti-rat lymphocyte plasma. Transplantation, 1967. **5,** 273.
231 - JEEJEEBHOY H.F. — Heterologous antilymphocyte serum : a review Canad. J. Surg., 1971, **14,** 5.

232 - JEEJEEBHOY H.F. — Inactivation of thymus and marrow derived lymphocytes by heterologous antilymphocyte serum (ALS). Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 793.
233 - JEEJEEBHOY H.F. et RABBAT A.G. — In vivo antibody-production by spleen cells after incubation « in vitro » with heterologous antilymphocyte plasma. Nature, 1968, **220,** 1350.
234 - JEEJEEBHOY H.F., RABBAT A.G. et VELA-MARTINEZ J. — Studies on the mode of action of antilymphocyte plasma (ALP) 3. The effects of 6-mercaptopurine and cortisol on the immunosuppressive properties of ALP. Transplantation, 1968, **6,** 765.
235 - JEEJEEBHOY H.F. et VELA-MARTINEZ J.M. — Studies on the mode of action of heterologous antilymphocyte plasma. 2. The effect of antilymphocyte plasma on lymphocyte counts. Transplantation, 1968, **6,** 149.
236 - JEPSON J.M., LEEUW N.K.M., de GAULT M.H., DOSSETOR J.B. et MANASC B. — Characteristics of erythropoiesis following human renal homotransplantation. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 353.
237 - JOOSTE S.V., LANCE E.M., LEVEY R.H., MEDAWAR P.B., RUSZKIEWICZ M., SHARMAN R. et TAUB R.N. — Note on the preparation and assay of antilymphocytic serum for use in mice. Immunology, 1968, **15,** 697.
238 - KABAKELE G., NAMUR M., LEMAIRE R., GROSJEAN O. et OTTE H. — Contribution à l'étude des thérapeutiques immunosuppressives de la réaction de rejet du transplant pulmonaire allogénique. C.R. Soc. Biol., 1968, **162,** 585.
239 - KANO K. and MILGROM F. — Anti γ-globulin factors in human allograft recipients. Transplantation, 1968, **6,** 111.
240 - KAMOUN P.P. et HAMBURGER J. — Measurement of antiplatelet activity antilymphocyte sera based on the inhibition of 5-hydroxytryptamine uptake by blood platelets. Transplantation, 1970, **10,** 53.
241 - KASHIWAGI N., BRANTIGAN C.O., BRETTSCHNEIDER L., GROTH C.G. et STARZL T.E. — Clinical and serologic changes after the administration of heterologous antilymphocyte globulin to human recipients of renal allografts. Ann. Intern. Med., 1968, **68,** 275.
242 - KAYIBANDA B., DORE J.F. et AMIEL J.L. — « In vitro » immunisation by antilymphocyte serum II. Rev. europ. Etudes clin. et biol., 1970, **15,** 683.
242 bis - KINCAID-SMITH P. — Modification of the vascular lesions of rejection in cadaveric renal allografts by dipyridamole and anticoagulants. Lancet, 1969, **1,** 920.
243 - KINCAID-SMITH P., Mc KENZIE J.F.C., MORRIS P.J., MARSHALL V.C. — Biopsy features of early rejection in cadaveric renal grafts. Transplant. Proc., 1969, **1,** 287.
244 - KINNE D.W. et SIMMONS R.L. — Passive serologic transfer of allograft immunity in immunologically suppressed mice. I. Immunosuppression by heterologous antilymphocyte serum. J. Immun., 1967, **98,** 251.
245 - KISKEN W.A. et DAOUK A.A. — Host acceptance of well-matched kidney allograft. Transplant. Proc., 1971, **3,** 693.
246 - KISSMEYER-NIELSEN F., OLSEN S., PETERSEN V.P. et FJELDBORG O. — Hyperacute rejection of kidney allografts associated with pre-existing humoral antibodies against donor cells. Lancet, 1966, **2,** 662.
247 - KISSMEYER-NIELSEN F., SVEJGAARD A. et THORSBY E. — Possibility of a third sublocus. Transplant. Proc., 1971, **3,** 81.
248 - KOUMANS R.K., BILLOTE J.B. et BURKE J.F. — Complications in prolonged administration of antilymphocytic sera. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 807.
249 - KUBISTA T.P., SHORTER R.G. et HALLENBECK G.A. — Acceptance of walker 256 carcinosarcoma by C.57 B 1/6 mice treated with rabbit anti-mouse-thymus serum. Cancer Res., 1967, **27,** 2072.
250 - KUSS E., LEGRAIN M., GLUCKMAN J.L., GUEDON J. et POISSON J. — Allotransplantation rénale chez l'homme : résultats et prospective à partir de 72 observations. Presse Med., 1971, **79,** 43, 1889.
251 - KUSS R., LEGRAIN M., LE GALL J.R., GUEDON J. et POISSON J. — Homotransplantation rénale chez l'homme. Résultats acquis chez 37 malades dont 16 ont reçu des globulines antilymphocytaires. J. Urol. Nephrol., 1969, **75,** 9, 594.
252 - LAMELIN J.P., FOERSTER J., GREEN I. et BENACERRAF B. — A quantitative comparison of the « in vitro » stimulation of lymphocytes byals, specific antigen phytohemagglutinin and anti-gamma globulin sera. Fed. Proc., 1969, **28,** 565.
253 - LANCE E. — Erasure of immunological memory with anti-lymphocyte serum. Nature, 1968, **217,** 557.

254 - LANCE E.M. — Experimental observations bearing on the clinical use of ALS. Antib. Chem., 1969, **15**, 310.
255 - LANCE E.M. — The effects of chronic ALS administration in mice p. 107 In : Advance in Transplantation Proc. Ist. int. Congr. Transpl. Soc. Paris, 1967, Copenhagen 1968, Monksgaard ed.
256 - LANCE E.M., et BATCHELOR R. — Selective suppression of cellular immunity by antilymphocyte serum. Transplantation 1968, **6**, 490.
257 - LANCE E.M., FORD P.J. et RUSZKIEWICZ M. — The use of subcellular fractions to raise anti-lymphocytic serum. Immunology 1968, **15**, 571.
258 - LANCE E.M. et MEDAWAR P. — Induction of tolerance with antilymphocytic serum. Transplant. Proc., 1970, **1**, 429.
259 - LANCE E.M., MEDAWAR P. — Immunosuppressive effects of heterologous antitymphocyte serum in monkeys. Lancet, 1970, **1, 167**.
260 - LAURELL C.B. In : Peeters H. Ed. : « Protides of the biological fluids. Proc. 13 th Coll. Bruges 1965, Elsevier, Amsterdam 1966, 499.
261 - LAW L.W. et CHANG S.S. — Effects of antilymphocyte serum on the induction of lymphocytic leukemia in Mice. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, **136**, 2, 420.
262 - LAWRENCE J.S., BARNETT E.V., et CRADDOCK C.G. — Antisera to neutrophils lymph node cells and thymus cells of the guinea pigs : hematological effects and antibody localization. Transplantation, 1968, **6**, 70.
263 - LAWSON R.K. — Heterologous antilymphocyte serum. Transplantation, 1967, **5**, 1137.
264 - LAWSON R.K., CAMPBELL R.A. et HODGES C.V. — Renal transplantation in infants and small children. Transplant. Proc., 1971, **3**, 358.
265 - LAWSON R.K., ELLIS L.R., KIRCHEIM D. et HODGES C.V. — The prolongation of canine renal homograft function using antilymphocyte serum as an immunosuppressive agent. Transplantation, 1967, **5**, 169.
266 - LEE L. — Antigen antibody reaction in the pathogenesis of bilateral renal cortical necrosis. J. Exp. Med., 1963, **117**, 365.
267 - LEIBOWITZ S., KENNEDY L.A., et LESSOF M.H. — Antilymphocyte serum in the later stages of experimental allergic encephalomyelitis. Lancet, 1968, **1**, 569.
267 bis - LEJEUNE G., DE GIOVANNI G., HAENEN-SEVERYNS A.M., BOUILLENNE C. et BROCTEUR G. — Rabbit antihuman lymphocyte serum prepared with soluble antigen. In. J.F. Bach et coll. International symposium on antilymphocyte serum. Versailles 1970. Bâle 1970 Krager éd., p. 61.
268 - LEMPERLE G., MICHAELIS W., et MIHATSCH M. — Prolonged survival of kidney allografts after perfusion with RNA or DNA., Transplant. Proc., 1971, **3**, 477.
269 - LERNER R.A., GLASSOCK R.J. et DIXON F.J. — The role of antiglomerular basement membrane antibody in the pathogenesis of human glomerulonephritis. J. Exp. Med., 1967, **126**, 989.
270 - LERNER R.A., Mc PHAUL J.J. Jr. et DIXON F.J. — Soluble glomerular basement membrane antigens in normal urine. Possible auto immunogens in man. Ann., Intern. Med., 1968, **68**, 249.
271 - LEUCHARS E., WALLIS V.J. et DAVIES A.J.S. — Mode of action for antilymphocyte serum. Nature, 1968, **219**, 1325.
272 - LEVEY R.H. — Immunological tolerance and enhancement : a common mechanism. Transplant. Proc., 1971, **3**, 41.
273 - LEVEY R.H. et MEDAWAR P.B. — Some experiments on the action of antilymphoid antisera. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1966, **129**, 164.
274 - LEVEY R.H. et MEDAWAR P.B. — Nature and mode of action of antilymphocytic antiserum. Proc. Nat. Acad. Sci. Wash. 1966, **56**, 1130.
275 - LEVEY R.H. et MEDAWAR P.B. — The mode of action of antilymphocytic serum. P. 72 in. Antilymphocytic serum Ciba Foundation Study Group N.29 G.E.W. Wolsten holme et M. O'Connor et. Londres, 1967 J.A. Churchill.
276 - LEVINE P.M., MERRIL D.A., KOHLER — Changes in serum immunoglobulin and complement levels following renal homotransplantation. Transplantation 1970, **10**, 2.
277 - LIEBERMANN G., BAUM J. et FRENKEL E.P. — Effect of antilymphocytic globulin on the immune response. Fed. Proc., 1967, **26**, 417.
278 - LILLE-SZYSZKOWICZ I. — Etude des antigènes leucocytaires spécifiques et essai d'application dun sérum spécifique au cours de la leucémie. Le Sang, 1956, **27**, 382.
279 - LINDEMANN W. — Sur le mode d'action de certains poisons rénaux. Ann. Inst. Pasteur, 1900, **14**, 49.

280 - LINDQUIST R.R., GUTTMANN R.D., CARPENTER C.B., et MERRIL J.P. Nephritis induced by antilymphocyte serum. An electron microscopic and immuno-histochemical study. Transplantation, 1969, **8,** 545.
281 - LINDQUIST R.R., GUTTMANN R.D. and MAHABIR R.N. — Fibrin deposition as a pathogenic mechanism producting glomerulopathy in long surviving renal allografts. Transplantation, 1970, **9,** 1, 65.
282 - LINDQUIST R.L., GUTTMANN R.D., MERRILL J.P. — Renal Transplantation in the inbred rat. VII. Ultrastructure of the glomerulus during acute renal allograft rejection. Transplantation 1971, **11,** 1, 1.
283 - LINN B.S., JENSEN J.A., PARDO V., DAVIES D. et FRANKLIN L. — Relationship between structural and functional changes in rejeting renal homograft. Transplant. Proc., 1971, 3, 527.
284 - LONAI P. et FELDMAN M. — Cooperation in an in vitro graft reaction system. II. The « Bone marrow derived » cell. Transplantation 1971, **1,** 5, 446.
285 - LOWENHAUPT R.W., NATHAN P. et MENEFEE M.G. — Correlation of platelet aggregation in canine renal allotransplants with serum cytotoxic antibody following treatment with azathioprine. Transplant. Proc., 1971, **3,** 453.
286 - LUCKE J.N., IMMELMAN E.J., SYMES M.O. et HUNT A.C. — Use of horse anti-pig leucocyte serum to suppress the homograft reaction in pigs. Nature, 1968, **217,** 560.
287 - LUEKER D.C. et TRIBBLE J.L. — Increased activity of antithymus serum after absorption with splenic lymphocytes Natures, 1969, **221,** 682.
288 - MAC DONALD A., BUSCH G.J., ALEXANDER J.L., PHETEPLACE E.A. MENZOIAN J., et MURRAY J.E. — Heparin and aspirin in the traetment of hyperacute rejection of renal allografts in presensitized dogs. Transplantation 1970, **9,** 1, 1, 7.
289 - MAC FARLANE A.S. — Efficient trace labelling of proteins with iodine. Nature, 1968, **182,** 53.
290 - MAC KENZIE et HANGER F.M. — Serum disease and serum accidents J. Amer. Met. Ass., 1930, **94,** 260.
291 - MAC KENZIE I.F.C., MORRISS P.J., SCHIFF P., DEGAGRIELE G. et SUTHERLAND S.K. — Human antilymphocytic serum. I. Production and in vitro testing. Med. J. Aust., 1969, **56,** 203.
292 - MAC KENZIE I.F.C. et WHITTINGHAM S. — Deposits of immunoglobulin and fibrin in human allografted kidneys. Lancet 1962, **ii,** 1313.
293 - Mc PHAUL J.J. — Discussion of recurrent glomerulonephritis Transplant. Proc., 1969, **1,** 4, 1005.
294 - Mc PHAUL J.J., DIXON F.J., BRETTSCHNEIDER L. et STARZL T.E. Immunofluorescent examination of biopsies from long term renal allografts. New Engl. J. Med., 1970, **282,** 412.
295 - MANDEL M.A. et ASOFSKY R. — The effects of heterologous antithymocyte serum in mice. II. Quantitative evaluation of IgM, IgC and their subunits in suppressing homofragt reactions. J. Immunol., 1968, **100,** 1259.
296 - MANDEL M.A. et DE COSSE J.J. — The effects of heterologous antilymphocyte sera in mice. IV. Alteration of the growth rate of plasma cell tumors. J. Immunol., 1969, **103,** 1288.
297 - MARKOWITZ A. et RAPAPORT F.T. — Detection of circulating antiglomerular basement membrane antibodies in Human Transplant. Proc., 1970, **2,** 3, 417.
298 - MARTIN M.M., GABOARDI F., PODOLSKY S., RAITI S. et CALLAGNO P.L. — Intermittent steroid therapy. Its effect on hypothalamic pituitary adrenal function and the response of plasma growth hormone and insuline-stimulation. New-England J. Med., 1968, **279,** 273.
299 - MARTIN W.J. et MILLER J.F. A.F. — Site of action of antilymphocyte globulin. Lancet, 1967, **2,** 1285.
300 - MARTIN N.J. et MILLER J.F.A.P. — Cell to cell interaction in the immune response. V. Site of action of antilymphocyte globulin. J. Exp. Méd., 1968, **128,** 865.
301 - MARTIN W.J. et MILLER J.F.A.P. — Assay for the immunosuppressive capacity of antilymphocyte serum based on its action on thymus derived cell. Int. Arch. Allergy, 1969, **35,** 163.
301 bis - MASUGI M. — Uber das wesen der spezifischen Veranderungen der Niere und der leber durch das Nephrotoxin und das Hepatotoxin. Beitr. Pathol. Anat. Allegm. Pathol., 1933, **91,** 82.
302 - MATHE G., AMIEL J.J., SCHWARZENBERG L., SCHNEIDER M., CATTAN A., SCHLUMBERGER J.R., HAYAT M., DE VASSAL F., JASMIN C., ROSENFELD C.,

CHOAY J. et TROLARD P. — Greffe de moelle osseuse allogénique chez l'homme prouvée par six marqueurs antigéniques après conditionnement du receveur et du donneur par le sérum antilymphocytaire. Rev. franç. Etud. Clin. Biol., 1968, **13,** 1025.

303 - MEACOCK S.C.R., MEESON N. et WILLOUGHBY D.A. — Further studies on the suppression of delayed hypersensitivity reactions in the rat and guinea-pig by antibody against lymph node extracts. Immunology, 1968, **15,** 115.

304 - MEDAWAR P.B. — Biological effects of heterologous antilymphocyte sera., P. 501 in Human Transplantation F.T. Rapaport et J. Dausset, New-York, 1968, Grüne et Stratton, ed.

305 - MEE A.D. et EVANS D.B. — Antilymphocyte-serum preparations in treatment of of renal-allograft rejection. Lancet, 1970, **11,** 16.

306 - MERRIL J.P. — Glomerule nephritis in renal transplants. Transplant. Proc., 1969, **1,** 4, 994.

307 - MERRIL J.P. — Diagnosis and management of rejection in allografted kidneys. Transplant. Proc., 1971, **3,** 287.

308 - MERRIL J.P. — La génèse des glomerulonéphrites des reins transplantés. Actualités Nephrol. Hôp. Necker 1971, **73,** Ed. Flammarion, Paris.

309 - METCHNIKOFT M.E. — Etude sur la résorption des cellules. Ann. Inst. Pasteur, 1899, **13,** 737.

310 - MIALE J.B. — The hematologic response in dogs to the administration of antispleen serum. Blood, 1947, **2,** 175.

311 - MIKAELOFF Ph., PICHLMAYR R., BASSAT J.P., MESSMER K., BOMEL J., TIDOW G., ETIENNE-MARTIN M., FALCONNET J., DESCOTES J. et BRENDEL W. — Homotransplantation orthotopique du foie chez le chien : traitement immunodépresseur par sérum antilymphocyte. Presse Med., 1967, 75, 1967.

312 - MILLARD P.R., HERBERTSON B.M. et EVANS D.N. — Renal biopsy in clinical management of renal transplantation. Lancet, 1970, **I,** 113.

313 - MILLER J.F.A.P. — Influence of the thymus on the development of the immune system. Haematologica latina, 1965, **8,** 41.

314 - MILLER J.F.A.P., BRUNNER K.T., SPRENT J., RUSSELL P.J. et MITCHELL G.F. — Thymus derived cells as killer cells in cell-mediated immunity. Transplant. Proc 1971, **3,** 1, 915.

315 - MILLER J.F.A.P., MARSHALL A.H.E. et WHITE R.G. — The immunological significance of the thymus. Advances in Immunology, 1962, **2,** 111.

316 - MILLER J.F.A.P. et MITCHELL G.F. — The thymus and the precursors of antigen reactive cells. Nature, 1967, **216,** 659.

317 - MITCHELL R.M., SHEIL A.G.R., SLAFSKY J. F. et MURRAY J.E. — The effect of heterologous immune serum on canine renal homografts Transplantation, 1966, **3,** 323.

318 - MITCHISON N.A. — Immunological tolerance., Symp. Tissue Org. Transplant (suppl.), J. Clin. Path. 1967, **20,** 451.

319 - MITCHISON N.A. — Recognition of antigen., Symp. Int. Soc. Cell. Biol., 1968, **7,** 29.

320 - MITCHISON N.A. — Perspectives of immunological tolerance in transplantation. Transplant. Proc., 1971, **3,** 953.

321 - MIYAKAWA Y., TANIGAKI N., YAGI et PRESSMAN D. — Human transplantation antigens : isolation and radioimmunoassay. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1971, **136,** 899.

322 - MOBERG A.W., GEWURZ H., SIMMONS R.L., et NAJARIAN J.S. — Desensitisation to horse globulin before immunosuppressive treatment. Lancet, 1970, **10,** 4, 344.

324 - MOLLER E. — Contact induced cytotoxicity by lymphoid cells containing foreign isoantigens. Science, 1964, **147,** 873.

325 - MOLLER G. — Immunocompetent cells in graft rejection. Transplant Proc., 1971, **3,** 15.

326 - MOLLER G., LUNDGREN G. et BALNER H. — An in vitro test of the immunosuppressive activity of antilymphocyte serum. Transplantation, 1970, **9,** 2, 166.

327 - MONACO A.P. — Modification of allograft immunity with antilymphocyte serum and adult thymectomy. In the immune response and its suppression. Antib., Chem., 1969 **15,** 328.

328 - MONACO A.P., ABBOTT W.M., OTHERSEN H.B., SIMMONS R.L., WOOD M.L., FLAY M.H., et RUSSEL P.S. — Antiserum to lymphocytes : prolonged survival of canine renal allografts. Science 1966, **153,** 1264.

329 - MONACO A.P. et FRANCO D.J. — The effect of heterologous antilymphocyte serum on the formation of H-2 antibody and the induction of allograft immunity. Transpl. Proc., 1969, **1,** 474.
330 - MONACO A.P., GOZZO J.J., WODD M.L., et LIEGEOIS A. — Use of doses of homozygous allogeneic bone marrow cells to induce tolerance with antilymphocyte serum (ALS) tolerance by intraorgan injection. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 680.
330 bis - MONACO A.P., LEWIS E.J., LATZINA A., HARDY M., QUINT J., SCHLESINGER, Mc DONOUGH E., LATHAM W., MADOFF M. et EDSALL G. — Clinical use of equine antihuman lymph node lymphocyte serum : preliminary results in 21 mismatched cadaveric renal transplants., In : J.F. BACH et coll. : International symposium on Antilymphocyte serum, Versailles, 1970, Bâle 1970, Karger ed.
331 - MONACO A.P., WOOD., GRAY J.G. et RUSSEL P.S. — Studies on heterologous anti-lymphocyte serum in mice. II. Effect on the immune response. J. Immunol., 1966, **96,** 229.
332 - MONACO A.P., WOOD M.L. et RUSSEL P.S. — Modifications of allograft immunity in adult-thymectomized mice given anti-lymphocyte serum. Fed. Proc., 1967, **26,** 418.
333 - MONACO A.P., WOOD M.L. et RUSSEL P.S. — Some effects of purified heterologous anti-human lymphocyte serum in man. Transplantation, 1967, **5,** 1106.
334 - MONACO A.P., WOOD M.L. et RUSSEL P.S. — Studies on heterologous antilymphocyte serum in mice. III. Immunological tolerance and chimerism produced across the H 2-Locus with adult thymectomy and antilymphocyte serum. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1966, **129,** 190.
335 - MONACO A.P., WOOD M.L. et RUSSEL P.S. — Effect of adult thymectomy on the recovery from immunologic depression caused by antilymphocyte serum. Fed. Proc., 1965, **24,** 377.
336 - MONACO A.P., WOOD M.L., VAN DER WERF B.A. et RUSSEL P.S. — Modification of effect of rabbit anti-mouse lymphocyte serum produced by adult thymectomy, p. 152 in : Abstracts, 1er Congr. Int. Soc. Transpl., Paris, 1967.
337 - MONACO A.P., WOOD M.L., VAN DER WERF B.A. et RUSSEL P.S. — Effects of antilymphocyte serum in mice, dogs, man. in : Antilymphocyte serum, Ciba Foundation, Study Group N° 29 G.E.W. Wolstenholme and M. O'Connor Ed., Londres, 1967, J.A. Churchill.
338 - MOORHEAD T.G. — The thymus gland. Practitionner, 1905, **75,** 733.
339 - MORGAN J.F., MORTON H.J., and PARKER R.C. — Proc. Sox. Exp. Biol. Med., 1950, **73,** 1.
340 - MORRISS P.J., BONDOC C. et BURKE J.F. — Effect of heterologous antilymphocyte serum on acute bacterial inflammation. Surg. Forum 1966, **100,** 74.
341 - MORRIS P.J. et BURKE J.F. — The anti-inflammatory effect of antilymphocyte serum., p. 151, in Abstracts 1er Cong. Int. Soc., Transpl., Paris, 1967.
342 - MORRIS P.J. et BURKE J.T. — Antilymphocyte serum and staphylococcal infection. Nature, 1967, **214,** 1138.
343 - MORRISS R. et LUCAS Z.J. — Immunologic enhancement of rat kidney grafts : evidence for peripheral action of homologous antiserum. Transplant. Proc., 1971, **3,** 697.
344 - MOSEDALE B., FELDSTEAD K.J., et PARKE J.A.C. — Effect of antilymphocyte serum on the response of human and mouse lymphocyte to PHA. Nature, 1968, **218,** 983.
344 bis - MOSEDALE B., PARKE J.A., WOODROFFE J.G. et BALNER H. — In : J.F. Bach et coll. : International Symposium on antilymphocyte serum, Versailles 1970, Bâle 1970, Karger éd.
345 - MOVAT H.Z. MUSTARD J.F., TAICHMAN N.S. and URIUMARA T. — Platelet aggregation and release of ADP, serotonin and histamine associated with phagocytosis of antigen-antibody complexes. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1961, **36,** 306.
346 - MOWBRAY J.F. — The complications of antilymphocytes sera. Proc. Roy. Soc. Med., 1970, **63,** 1067.
347 - MOYNIHAN P.C., GROGNAN J.B. et HARDY J.P. — The effect of anti-sera to lymphocyte subcellular fractions on skin allograft survival, p. 153 in : Abstracts. 1er Congr. Int. Soc. Transplant., Paris, 1967.
347 bis - MURISASCO A., RAMPAL M. et coll. — A propos de quatre transplantations rénales. Marseille Médical, 1969, **2,** 1.
348 - MURRAY J.E., BARNES B.A. et ATKINSON J.C. — Eighth report of the Human kidney transplant registry. Transplantation 1971, **11,** 3, 328.

348 bis - MURRAY J.E., MERRILL J.P. et HARRISON J.H. — Kidney transplantation between seven pairs of identical twins. Ann. Surg., 1958, **148,** 343.
349 - MUSCHEL L.H., GUSTAFSON L. et ATAI M. — Effect of antilymphocyte serum on natural antibody. Immunology, 1968, **14,** 285.
350 - NAGAYA H. et SIEKER H.O. — Lymphopenic effect of antilymphocyte serum. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1966, **121,** 722.
351 - NAGAYA H. et SIEKER H.O. — Effects of antithymus serum and antilymphocyte serum on the incidence of lymphoid leukemia. Proc. Soc. exp. Biol. Med., 1969, **131,** 891.
352 - NAGAYA H. et SIEKER H.O. — Allograft survival : effect of antiserum to thymus glands and lymphocytes. Science, 1965, **150,** 1182.
353 - NAJARIAN J.S. et FOKER J.E. — Interpretations of transplantes kidney morphology. Transplantation Proc., 1969, **1,** 1022.
354 - NAJARIAN J.S., MERKEL F.H., MOORE G.E., GOOG, R.A. et AUST J.C. — Clinical use of antilymphoblast serum. Transplant. Proc., 1969, **1,** 460.
355 - NAJARIAN J.S., SIMMONS R.L., GEWURZ H., MOBERG A., MERKEL F. et MOORE G.E. — Antihuman lymphoblast globulin. Fed. Proc., 1970, **29,** 197.
356 - NAKAMURA H., GOLDSMITH R.J. et ROWE A.W. — Antilymphocyte serum produced in closely related species of baboons with stored spleen cells form individual donors. Nature, 1968, **219,** 294.
357 - NEEHLSEN S.L. — Immunosuppression, virus and oncogenesis in mice. Transpl. Proc., 1971, **3,** 1, 811.
358 - NEVEUX J.Y., CHETOCHINE F., RIOUX C., BAZAN P. et MATHEY J. — Homotransplantations pulmonaires chez le chien. Résultats d'une série traitée par sérum antilymphocytaire. C.R. 3^{me} congr. Soc. Et. Chir. Exp. Davos, 1969.
359 - NOSSA L., MURESAN T., MARCU A., ABRUDEANU O. — Preparation of antihuman lymphocyte serum by immunization with unviable lymphoid cells obtained from a cadaver and stored for 3 months in a frosen state. Nature, 1969, **222,** 1082.
360 - OLIVIER C.B. et FELDMAN J.D. — Distribution of antigens reactive with rabbit anti-rat thymic cell serum. Transplantation, 1971, **11,** 4, 412.
361 - ONO K., DEWITT C.W., WALLACE J.H. et LINDSEY E.S. — Effect of prior injection of rabbit serum on the efficacy of antirat lymphocyte serum. Transplantation, 1969, **7,** 59.
362 - ORBACH-ARBOUYS S. — Rupture de la tolérance immunitaire par le sérum antilymphocytaire. Rev. franç. Etud. Clin. Biol., 1968, **13,** 1017.
363 - ORR W.M., BIRTCH A.G., DIETHELM A.G., DUBERNARD J.M., DUQUELLA J. et GLASSOCK R.J. — A. study of the potential nephrotoxicity of heterologous antilymphocyte serum. Clin. Exp. Immunol., 1970, **6,** 305.
364 - ORR W.M., DIETHELM A.G., BIRTCH A.G., DUBERNARD J.M., DUQUELLA J., BUSCH G., MORRAY J.E. et MOORE F.D. — Heterologues antilymphocyte serum in canine hepatic and renal allografts, p. 155 in : Abstracts 1er Congr. int. Soc. Transpl., Paris 1967.
365 - OTTE M. et GROSJEAN O. — Influence du serum anti-lymphocyte sur la survie de la greffe rénale allogénique chez le chien. C.R. Soc. Biol., 1967, **161,** 738.
366 - OTTE M., MONORE D. et BLUMENSTOCK D. — Résultats précoces d'allotransplants pulmonaires chez le chien traité par méthotrexate et sérum antilymphocyte. Acta Chir. bel., 1967, **66,** 747.
367 - PAPPENHEIMER A.M. — Experimental studies upon lymphocytes. I. The reactions of lymphocytes under various experimental conditions. J. Exp. Med., 1917, **25,** 633.
368 - PAPPENHEIMER A.M. — Experimental studies upon lymphocytes. II. The action of immune sera upon lymphocytes and small thymus cells. J. Exp. Med., 1917, **26,** 163.
369 - PARKER R.C. — Methods of tissue culture, 3nd Ed. 1961, Harper and Row, New York.
370 - PENN I., HALGRIMSON C.G. et STARZL T.E. — De novo malignant tumor in organ transplant recipients. Transplant. Proc., 1971, **3,** 773.
PENN I., HAMMOND W., BRETTSCHNEIDER L. et STARZL T.E. — Malignant lymphomas in transplantation patients. Transplant. Proc., 1969, **1,** 106.
372 - PERPER R.J., GLENN E.M. et MONOVICH R.E. — Separation of antiinflammatory and immunosuppressive activities in heterologous antilymphocyte serum. Nature, 1969, **223,** 86.
373 - PERPER R.J., LYSTER S.C., MONOVICH R.E., BOWERSOX B.E. — Analysis of the biological activity of antilymphocyte serum. Transplantation, 1970, **9,** 5, 447.

374 - PERPER R.J., OKIMOTO J.T., COCHRUM K.C., RAMSEY N. et NAJARIAN J.S. — A rapid method for purification of large quantities of antilymphocyte serum. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1967, **125,** 575.
375 - PERPER R.J., YU T.Z. et KOOISTRA J.B. — The in vive specificity of antilymphocyte sera produced by either cultured or non cultured lymphocytes. Int. Arch. Allergy, 1970, **37,** 418.
376 - PHILLIPS B. et GAZET J.C. — Effect of antilymphocyte serum on the growth of Hep 2 and HeLa cells in mice. Nature, 1968, **220,** 1140.
377 - PHILLIPS B. et GAZET J.C. — Growth of two human tumour cell lines in mice treated with antilymphocyte serum. Nature, 1967, **215,** 548.
378 - PICHLMAYR R., BRENDEL W., FATEH-MOGGHADAM A., PICHLMAYR J., THIERFELDER S., BOCH E., BECK C.G., SCHMITTDIEL E., WAGNER E., DOBDELSTEIN K. et KENDEL M. — Antilymphocyte serum and kidney transplantation, p. 147 in : Cell bound immunity with special reference to antilymphocyte serum and immunotherapy of cancer. Symp. int., Liège, **1967.**
379 - PICHLMAYR R., BRENDEL W., MIKAELOFF Ph., WIEBECKE B., BASSAT J.P., PICHLMAYR I., MOMEL J., FATEH-MAGGHADAM A., THIERFELDER J., MESSMER K., DESCOTES J. et KNEDEL M. — Survival of renal and liver homografts in dogs treated with heterologous antilymphocyte serum, p. 141 in Advance in transplantation Proc. Ist. Int. Congr. Transpl. Soc. Paris 1967, Copenhagen, 1968, Muksgaard Ed.
380 - PICHLMAYR R., BRENDEL W., THIERFELDER J., BECK G.C., SCHMITTDIEL E. et BOCK E. — Problems in the production of anti human lymphocyte sera, in : II Kongr. europ. Ges. für exp. Chir. Löwen 1967, Amsterdam Exc. Med. Section int Congress.
381 - PICHLMAYR R., BRENDEL W. et ZENKER R. — Production and effect of heterologous anti-canine lymphocyte serum. Surgery, 1967, **61,** 774.
382 - PICHLMAYR R., BRENDEL W. et ZENKER R. — Progress in immunosuppression. In : « Progressi in chirurgia dei transpianti », Rome, 1967, CEPI ed., p. 157.
383 - PIERCE J.C. et HUME D.M. — Cross-matching for organ transplantation. I. The use of kidney cells and immun adherence. Transplant. Proc., 1971, **3,** 127.
384 - PIROFSKY B., REID R.M., BRADANA E.J. et BAYRAKCI C. — Antithymocyte antisera therapy in nonsurgical immunologie disease. Transplant. Proc., 1971, **3,** 1, 760.
385 - PLANQUE B.A., de WILLIAMS G.M., ELS BORST-EILERS et HUME D. — Antibody and early human transplant rejection. Transplant. Proc., 1971, **3,** 376.
385 bis - POISSON J. — Transplantation rénale (rapport). J. Urol. Néphrol., 1969, **75,** 9 bis.
386 - PORTER K.A., DOSSETOR J.B., MARCHIORO T.L., PEART W.S., RENDALL J.M., STARZL T.E. et TERASAKI P.I. — Human renal transplants. I. Glomerular changes. Lab. Invest., 1967, **16,** 153.
387 - POSTE G. — Increased growth of viruses in lymphocytes treated with heterologous antilymphocyte serum. Transplantation, 1970, **10,** 1, 106.
388 - POTWOROWSKI E.F. — Speceficity of an anti-thymocyte serum, in : Abstracts 4me Congr. Soc. Hematol., New York, 1968.
389 - POTWOROWSKI E.F. et NAIRN R.C. — Specific anti genicity of thymocytes. Nature, 1967, **213,** 1135.
390 - POTWOROWSKI E.F. et NAIRN R.C. — Origin and fate of a thymocyte specific antigen. Immunolgy, 1967, **13,** 597.
391 - POTWOROWSKI E.F., ZAVALLONE J.D., GILKER J.C. et LAMOUREUX G. — Inhibition of the graft-versus host reaction by thymus specific antibodies. Rev. Europ. Et. Clin. Biol., 1970, **16,** 155.
391 bis - RAMPAL M., MURISASCO et coll. — La fistule du canal thoracique source d'antigènes chez l'homme ; technique et résultats. Marseille Chirurgical, 1969, **3,** 331.
392 - RAPAPORT F.T. et DAUSSET J. — Ranks of donor recipient histocompatibility for human transplantation. Science, 1970, **167,** 1260.
393 - REIF A.E. — Immune cytolysis of mouse thymic lymphocyte. J. Immunol., 1963, **91,** 557.
394 - REITHMULLER G. — Antilymphocyte serum. Lancet, 1967, **2,** 1210.
395 - REISFELD R.A., PELLEGRINO M.A., KAHAN B.D. — Salt extraction of soluble HL-A antigens. Science, 1971, **172,** 1134.
396 - REMACLE-BONNET J.P. — Aspects immunologiques des hépathies chroniques évolutives. Thèse Médecine, Marseille, 1971.

397 - RENOUX M. et MIKOC C. — Action immunosuppressive des sérums antilymphocytes. Presse Méd., 1967, **75,** 2167.
398 - REVILLARD J.P. - Les déficits de l'immunité cellulaire consécutifs aux injections de sérum antilymphocytaire chez l'homme. Lyon Méd., 1970, **224,** 28.
399 - REVILLARD J.P. — Les aspects cellulaires de la synthèse des anticorps. Cahiers Méd. Lyon, 1970, **46,** 6, 423.
400 - REVILLARD J.P. — Cell-mediated Immunity. In vitro Correlates Ed. S. Karger, Basel, Paris, London, 1971.
400 bis - REVILLARD J.P. — Les médiateurs humoraux de l'impunité cellulaire, 3me Cours Internatiional de Transplantation, Lyon, 1971 (à paraître).
401 - REVILLARD J.P. et BROCHIER J. — La circulation des lymphocytes. Son rôle dans les réactions immunologiques. Cahiers Méd. Lyon, 1967, **43,** 15, 1377.
402 - REVILLARD J.P. et BROCHIER J. — Acquisitions récentes en immunologie cellulaire. Cours International de Transplantation, Lyon 1970, p. 7-14, Simep éd., Lyon.
403 - REVILLARD J.P. et BROCHIER J. — Actions stimulantes et inhibitrices des sérums antilymphocytaires sur les lymphocytes humains en culture. Lyon Méd., 1970, **224,** 34, 401.
404 - REVILLARD J.P. et BROCHIER J. — Selective deficiency of cell-mediated immunity in humans, treated with antilymphocytes globulins. Transplant. Proc., 1971, **3,** 725.
405 - REVILLARD J.P., BROCHIER J., TOURAINE J.L., FRIES[e] D. et TRAEGER J. — L'immunité cellulaire chez l'urémique. Actualités néphrologiques de l'Hôpital Necker, EMF Ed., 1970.
406 - REVILLARD J.P., BROCHIER J., TRAEGER J. et BALNER H. — In vitro assay of suppressive properties of antilymphocyte sera on lymphocyte stimulation. Transplantation, 1970, **9,** 6, 592.
407 - REVILLARD J.P., FRIES D. et BROCHIER J. — La tolérance immunologique. Cahiers Méd. Lyon, 1970, **46,** 8, 615.
408 - REVILLARD J.P. et LAWRENCE H.S. — Hypersensibilité retardée. II. L'induction et la suppression de l'hypersensibilité retardée. Cahiers Méd. Lyonnais, 1968, **44,** 5, 341.
409 - REVILLARD J.P., TOURAINE J.L., BROCHIER J., BERTHOUX F., FRIES P. et TRAEGER J. — Etude critique des tests d'activité immunosuppressive des sérums antilymphocytaires utilisés en transplantation rénale. VIIme Congrès de l'EDTA, 1970.
410 - REVILLARD J.P. et TRAEGER J. — Déficit de l'immunité cellulaire consécutif aux injections de sérums antilymphocytaires chez l'homme. Lyon Médical, 1970, **224,** 38, 655.
411 - RIETHMULLER G., RIEBER P. et RIETHMULLER D. — Effect of intact and of pepsin-digisted anti-mouse-thymus-γG or antibody forming spleen cells and on the homograft rejection, p. 155 in : Abstracts 1er Congr. Int. Soc. Transpl., Paris, 1967.
412 - RIETHMULLER G., RIETHMULLER D., STEIN H. et HAUSEN P. — « In vivo » and « in vitro » properties of intact and pepsin-digisted heterologous anti-mouse thymus antibodies. J. Immunol., 1968, **100,** 969.
413 - RITCHIE W.T. — The specificity and potency of adrenolytic and thymolic sera. J. Pathol. Bact., 1908, **12,** 140.
414 - ROITT I.M. — In discussion : International Symposium of antilymphocyte serum, Versailles, 1970 : Symp. Series Immunobiol. Standard, vol. 16, Karger ed., 1970.
415 - ROITT I.M., GREAVES M.F., TORRIGIANI G., BRASTOFF J. et PLAYFAIR J.H.L. — the cellular basis of immunological response. Lancet, 1969, **11,** 367.
416 - ROSA [e]U. — Preparation of radioiodinated albumin for metabolic studies. J. Nucl. Biol. Med., 1966, **10,** 85.
417 - ROSA U. — A method for protein labelling with radioiodine. Nuklearmedizin, 1966, **5,** 66.
418 - ROSA U., PENNISI G.F., BIANCHI R., FEDERIGHI G. et DONATO L. — Chemical and biological effects of iodination on human albumin. Biochem. Biophys. Acta 1967, **133,** 486.
419 - ROSA U., PENNISI G.F., SCASSELLATI G.A., BIANCHI R., FEDERIGHI G., DONATO L., ROSS C.A. et AMBROSINO C. — Factors affectings proteins iodination. Proc. of the Conf. on problems connected with the preparation and use of labelled proteins in tracer studies, Pise, 1966, EURATOM, p. 17.
420 - ROSENBERG J.C., BROESMAN R.J., BULLEMER G., MAMMEN E.F., LENAGHAN R. et ROSENBERG B.F. — Relationship of platelets blood. Coagulation and fibrino-

lysis to hyperacute rejection of renal xenografts. Transplantation, 1969, **8,** 152.
421 - ROSENOER V.M., BIANO G. et BROWN B.L. — The thymus and immunocompetence : the Target cell of the thymic factor. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1970, **133,** 394.
422 - ROSSEN R.D., BUTLER W.T., NORA J.J. et FERNBACH D.J. — Preventing antibody formation to antilymphocytic globulin in man. J. Immunol., 1971, **106,** 11.
423 - RULE A.M. et JUDO K.P. — Rabbit anti-rat lymphocyte serum : relationship between dosages circulating lymphocytes and the primary immune response. Transplantation, 1968, **6,** 970.
424 - RUSSEL P.S. — Antilymphocyte serum as an immunosuppressive agent. Ann. Intern. Med., 1968.
425 - RUSSEL P.S. — Immunological enhancement. Transplant. Proc., 1971, **3,** 960.
426 - SACKS J.H., FILIPPONE D.R. et HUME D.M. — Studies of immune destruction of lymphoid tissue. I. Lymphotoxic effect of rabbit anti-rat lymphocyte antiserum. Transplantation, 1964, **2,** 60.
427 - SAFFORD J.W., TOKUDA J. et S. — Suppression of the graft-versus-host reaction by passive immunisation of donor against recipient antigen. Proc. Soc. Exp. Biol. et Med., 1970, **133,** 651.
428 - SALEH W.S., McLEAN L.D., GORDON J. et LAMOUREUX G. — A test to measure the immunosuppressive potency of antilymphocyte sera. Transplantation, 1969, **8,** 524.
429 - SALMON J., LAMBERT P.H. et HERNIAUX M. — Coagulation intravasculaire et phénomènes anaphylactiques. Nouv. Rev. Franç. Hématol., 1968, **8,** 76.
430 - SCHLOSSMAN S.F., HERMAN J. et YARON A. — Antigenic recognition : in vitro studies of the speceficity of the cellular immune response. J. Exp. Med., 1969, **130,** 1031.
431 - SELL S. — Antilymphocytic antibody : effects in experimental animals and problems in human use. Annals of Intern. Med., 1969, **71,** 1.
432 - SELL K.V. — Long-term tissue and organ preservation. Transplant. Proc., 1971, **3,** 274.
433 - SERRATRICE G., GASTAUD J.C. et POLLINI J. — Les immunodépresseurs en neurologie. VIIIme Congrès d'Allergologie, Marseille, 1971 (à paraître).
434 - SHAFFER C.F., STEILEIN J.W., FREEDBERG P.S. et SHERMAN J. — Studies on antilymphocyte serum and transplantation immunity in Syrian hamsters. Transplantation, 1971, **11,** 4, 397.
435 - SHANFIELD J., LADAGA L.G., WREN S.F.G., BLENNERHASSETT J.B. et MAC LEAN L.D. — Prolongation of canine renal allograft survival with antilymphoid antisera. Surg. Gynec. Obstet., 1968, **127,** 29.
436 - SHEAGREN J.N., EDELIN J.B., BARTH R.F. et MALMGREN R.A. — Antilymphocyte serum blosckade of the reticuloendothelial system. Amer. Heart J., 1971, **81,** 144.
437 - SHEHADEH I.M., CARPENTER C.B., MONTERIO C.H. et MERRILL J.P. — Renal allograft rejection : an analysis of lysozymuria serum complement lymphocyturia and heterophil antibodies. Arch. Intern. Med., 1970, **125,** 850.
438 - SHEHADEH I.H., GUTTMANN R.D., LINDQUIST R.R. et RODRIGUEZ-ERDMANN F. — Renal transplantation in the inbred rat. Transplantation, 1970, **10,** 1, 75.
439 - SHEHADEH I.H., RODRIGUEZ-ERDMANN F., GUTTMANN R.D., LINDQUIST R.R. et MERRILL J.P. — Failure to detect evidence for intravascular coagulation during acute renal allograft rejection. Transplantation, 1970, **9,** 1, 75.
440 - SHEIL A.G., ROGERS J.H. — Antilymphocyte serum. A review with report of the current. Med. J. Austr., 1969, **1,** 26, 1370.
441 - SHORTER R.G., HALLENBECK G.A., NAVA C., OKANE H.O., DE WEERD J. et JOHNSON W.J. — Antilymphoid sera in renal allotransplantation. Arch. Surg., 1968, **97,** 323.
442 - SHORTER R.G., KUSTER G., DAWSON B. et HALLENBECK G.A. — Effects of allogeneic hepatic transplantation between Dalmatian (English coach hound) and mongrel dogs on urinary exception of uric acid, p. 647 in : Advance in Transplantation Proc. ist. int. Congr. Transpl. Soc., Paris 1967, Copenhagen 1968, Monksgaard ed.
443 - SICHUK G., SHIU M.H., CSURNY R.W., FORTNER J.G. — Plasma equine γ-globulin in tolerant adult dogs given antilymphocyte globulin. Nature, 1971, **231,** 151.
444 - SIMMONS R.L., MOBERG A.W., GEWURZ H., SOLL R. et NAJARIAN J.S. — Immunosuppression by antihuman lymphocyte globulin correlation of human and animal assay systems with clinical results. Transplant. Proc., 1971, **3,** 745.

445 - SIMMONS R.L., MOBERG A.W., GEWURTZ H., SOLL R., TALLENT M.B. et NAJARIAN J.S. — Immunosuppressive assay of antilymphoblast globulin in man : effect of dose histocompatibility and serologic response to horse gamma globulin. Surg., 1970, **68,** 62.
446 - SIMMONS R.L., OZERKIS A. et HOEHN R.J. — Antiserum to lymphocytes : interactions with chemical immunosuppressants. Science, 1968, **160,** 1127.
447 - SIMPSON K.M., BUNCH D.L., AMEMIYA H., BOEHMIG H.J., WILSON C.B., DIXON F.J., COBURG A.J., HATHAWAY W.E., GILES G.R. et STARZL T.E. — Humoral antibodies and coagulation. Mechanisms in the accelerated or hyperacute rejection of renal homografts in sensitized canine recipients. Surgery, 1970, **68,** 77.
448 - SKAMENE E., SEJKOROVA J., NOUZA K. et IVANYI J. — Stimulation of DNA synthesis in the culture of mouse spleen cells by means of heterologous antilymphocytic and antiglobulin sera. Folia Biol., 1968, **14,** 289.
449 - SLAPAK M., GREENBAUM M., BARDAWIL W., SARAVIS C., JOISON J. et Mc DERMOTT W.V.Jr — Effect of heparin, arvin, liver perfusion and heterologous antiplatelet serum on rejection of pig kidney by dog. Transplant. Proc., 1971, **3,** 558.
450 - STANBRIDGE E.J. et PERKINS F.T. — Tumour, nodule formation as in vivo measure of the suppression of cellular immune response by antilymphocytic serum. Nature, 1969, **221,** 80.
451 - STARZL T.E., BOEMMIG H.J., AMEMIYA H., WILSON C.B., DIXON F.J., GILES G.R., SIMPSON K.M. et HALGRIMSON C.G. — Clotting changes including disseminated intravascular coagulation during rapid renal-homograft rejection. New-Engl. J. Med., 1970, **283,** 383.
452 - STARZL T.E., BRETTSCHNEIDER L., PENN I., BELL P., GROTH C.G., BLANCHARD H., KASHIWAGI N. et PUTMAN C.W. — Orthoptic liver transplantation in man. Transplant. Proc., 1969, **1,** 216.
453 - STARZL T.E., BRETTSCHNEIDER L., PENN I., SCHMIDT R.W., BELL P., KASHIWAGI N., TOWNSEND C.M. et PUTMAN C.W. — A trial with heterologous antilymphocyte globulin in man. Transpl. Proc., 1969, **1,** 448.
454 - STARZL T.E., LERNER R.A., DIXON F.J., GROTH C.G., BRETTSCHNEIDER L. et TERASAKI P.I. — Schwartz man reaction after human renal homotransplantation. New-Engl. J.P. Med., 1968, 278, 642.
455 - STARZL T.E., MARCHIORO T.L., PORTER K.A., IWASAKI Y. et CERILLI G.J. — The use of heterologous antilymphoid agens in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. Surg. Gynec. Obstet., 1967, **124,** 301.
456 - STARZL T.E., MARCHIORO T.L., HUTCHISON D.E., PORTER K.E., CERILLI G.J. et BRETTSCHNEIDER L. — The clinical use of antilymphocyte globulin in renal transplantation. Transplantation, 1967, **5,** 2, 1100.
457 - STARZL T.E. et PORTER K.A. — Antilymphocyte globulins. Clinical use, in : RAPAPORT F.T. and DAUSSET J. Human transplantation, 1968, Ed. Grune and Stratton, New-York, 489.
458 - STARZL T.E., PORTER K.A., HALGRIMSON C.G., ANDRES G., HURWITZ R., GILES G., TERASAKI P.I., PENN I., LILLY J., STARKIE S.J., SCROTER G.P.J. et PUTMAN C.W. — Long-term survival after renal transplantation in Humans. Ann. Surg., 1970, **172,** 437.
459 - STARZL T.E., PORTER K.A., IWASAKI Y., MARCHIORO T.L. et KASHIWAGI N. — The use of heterologous antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation, p. 4 in : Antilymphocytic serum, Ciba foundation study Group n° 29 G.E.W. Wolstenholme et M. O'Connor ed. Londres, 1967, J.A. Churchill.
459 bis - STEBLAY R.W. — Glomerulonephritis induced in sheep by injections of heterologous glomerular basement membrane and Freund's adjuvant. J. Exp. Med., 1962, **116,** 253.
460 - STEINBERG B. et MARTIN R.A. — Leukoagglutination differentiations of normal leukocytic and leukemic cell-types. J. Immunol., 1946, **52,** 70.
461 - STERLING W.A., ELVEBACH L.R., SHORTER R.G. — The immunosuppressive effect of antilymphocyte sera produced by sensitization with different lymphoid tissues. Transplantation, 1970, **10,** 4, 297.
462 - STEWART P.B. et COHEN V. — Antiserum to lymphocytes and procarbazine compared as immunosuppressants in mice. Science, 1969, **164,** 1082.
463 - STOCKER J.W., McKENZIE I.F.C. et MORRIS P.J. — IgM activity in human lymphotoxic antisera after renal transplantation. Nature, 1969, **222,** 5192, 483.

464 - STROBER S. et GOWANS J.L. — The role of lymphocytes in the sensitization of rats to renal homografts. J. Exp. Med., 1965, **122,** 347.
465 - STUART F.P., BASTIEN E., HOLTER A., FITCH F.W. et ELKINS W.L. — Role of passenger leukocytes in rejection of renal allografts. Transplant. Proc., 1971, **3,** 461.
466 - SVEHAG S.E., HAXNER P., SCHILLING W. et FALKSVEDEN L. — Purification and in vitro properties of antihuman and anti-macaca thymocyte IgG, comparison of prolonged and pulse immunization and the use of macaca thymocytes to conserve human antigen. Transplantation, 1971, **11,** 3, 274.
467 - TABLE RONDE sur le sérum antilymphocyte humain, Paris, 25 juin 1967, Fondation Mérieux éd.
468 - TAUB R. — Lymphocyte kinetics and lymphoid tissue morphology after treatment with antilymphocyte serum, in : The immune response and its suppression. Antib. Chemosther, 1969, **15,** 250.
469 - TAUB R.N., BROWN S.M., KOCHWA S., RUBIN A.D. et DAMESHE K.W. — Antigen induced immunological tolerance in man to equine antihuman thymocyte gamma-globulin. Lancet, 1969, **2,** 521.
470 - TAUB. R.N. et LANCE E.M. — Histopathological effects in mice heterologous antilymphocyte serum. J. Exp. Med., 1968, **128,** 1281.
471 - TAYLOR H.E. — The occurence of glomerular basement membrane reactive antibodies in antihuman antithymocyte globulin. Transpl. Proc., 1970, **2,** 3, 413.
472 - TAYLOR H.E. — Clinical trial of antilymphocyte serum, in J.F. BACH et coll. : International symposium on antilymphocyte serum, Versailles 1970, Bâle 1970, Karger ed., p. 343.
473 - TAYLOR H.E. — The proposed canadian trial of alg in renal transplantation. Un. Med. Canad., 1971, **100,** 136.
474 - TERASAKI P.I. — In : Histocompatibility testing 1970, Copenhagen, Munksgaard, 1970.
475 - TEVETHIA S.S., DREESMAN G.R., LAUSCH N. et RAPP F. — Effect of anti- hamster thymocyte serum on papaverine SV 40-induced transplantation immunity. J. Immunol., 1968, **101,** 1105.
476 - THIEL G., MOPPERT J., MAHLICH H., BUHLER F., VISCHER T., ENDERLIN F., WEBER H. et ZOLLINGER H.U. — Glomerular damage after intravenous administration of antilymphocyte globulin (ALG) in man and rhesus monkeys. Transplant. Proc., 1971, **3,** 741.
477 - THIVOLET J. et MONIER J.C. — Les fonctions immunologiques du thymus. Cahiers Méd. Lyon, 1970, **46,** 8, 627.
478 - THOMPSON J.S. — An « in vitro » study of antileukemic serum, Blood, 1955, **10,** 1228.
479 - THORSBY E. — Cell specific and commor antigens on human granulocytes and lymphocytes demonstrated with cytotoxic hetero-antibodies. Vox Sang., 1967, **13,** 194.
480 - THORSBY E., SANDBERG L., LINDHOLM A., MAYR W., JORGENSEN F. et KISS-MEYER-NIELSEN F. — Polymorphism of the HL-A system. Transplant. Proc., 1971, **3,** 101.
481 - TOURAINE J.L. et REVILLARD J.P. — Application des tests cutanés d'hypersensibilité retardée à l'étude des déficits de l'immunité cellulaire. Lyon Méd., 1970, **28,** 68.
482 - TOUSSAINT C., VAN GEERTRUYDEN J., GOVAERTS A., PLAN R., LATOUR M., KINNAERT P., VEREERSTRAETEN P., DELPECHIN A., BONNEAU M., BUCHIN R. et WYBRAN J. — Administration intraveineuse d'une globuline antilymphocytaire chez cinq patients porteurs d'une greffe rénale. In J.F. BACH et coll. : International Symposium on antilymphocyte serum, Versailles 1970, Bâle 1970, Karger ed., p. 371.
483 - TRAEGER J., CARRAZ M., FRIES D., PERRIN J., SAUBIER E., BERNHARDT J.P., REVILLARD J.P., BONNET P., ARCHIMBAUD J.P. et BROCHIER J. — Studies of antilymphocyte globulins made from thoracic duct lymphocytes. Transplant. Proc., 1969, **1,** 455.
484 - TRAEGER J., FRIES D., BANSSILLON V., DUBERNARD J.M., TOURAINE J.L., BETUEL H. et MAMELLE C. — Critères cliniques, biologiques et histologiques de l'activité des globulines antilymphocytaires en transplantation rénale. Lyon Méd., 1970, **224,** 33. 347.
485 - TRAEGER J., FRIES D., PERRIN J., CARRAZ M., SAUBIER E., BONNET P., ARCHIMBAUD J.P., BERNHARDT J.P., BETUEL H., VEYSSEYRE C. et PREVOT J.

— Résultats de l'utilisation de globuline antilymphocytaire en transplantation rénale humaine. E.D.T.A. Proceedings, 5, 149 Exc. Med., Amsterdam, 1969.
486 - TRAEGER J., FRIES D., PERRIN J., CARRAZ M., REVILLARD J.P., SAUBIER E., BROCHIER J., BONNET P. et ARCHIMBAUD J.P. — Utilisation des globulines antilymphocytaires chez l'homme : expérience personnelle et perspectives d'avenir. Actualités Néphr. Hôp. Necker, 1969, p. 43, Ed. Flammarion, Paris, 1969.
487 - TRAEGER J., FRIES D., PERRIN J., SAUBIER E., REVILLARD J.P., BROCHIER J., DUBERNARD J.M., CARRAZ M., PLAN M. et ARCHIMBAUD J.P. — Sérum antilymphocyte : choix de l'antigène pour sa préparation et tests d'immunosuppression. J. Urol. Néphrol., 1969, **75,** 9, 584.
488 - TRAEGER J., FRIES D., REVILLARD J.P., BROCHIER J. et BRUNAT-BLANC — Antilymphocyte globulin in kidney transplantation. Effects of glomerular disease. Transpl. Proc., 1969, **1,** 4, 1006.
489 - TRAEGER J., FRIES D., REVILLARD J.P., DURIX A., CARRAZ M. et PLAN M. — Production of human antilymphocyte serum in horse with thoracic duct lymphocytes and peripheral blood lymphocytes. Federation Proc., 1970, **29,** 1, 108.
490 - TRAEGER J., PERRIN J., FRIES D., SAUBIER E., CARRAZ M., BONNET P., ARCHIMBAUD J.P., BERNHARDT J.P., BROCHIER J., BETUEL H., VEYSSEYRE C., BRYON P.A., PREVOT J., JOUVENCEAU A., BANSILLON V., ZECH P. et ROLLET A. — Utilisation chez l'homme d'une globuline antilymphocytaire : résultats cliniques en transplantation rénale. Lyon Méd., 1968, **5,** 307.
491 - TRAEGER J., PERRIN J., SAUBIER E., FRIES D., CARRAZ M., ARCHIMBAUD J.P., BROCHIER J., BERNHARDT J.P., VEYSSEYRE C., PREVOT R., TRAEGER-FOUILLET Y. BRYON P.A. et MANUEL Y. — Sérum antilymphocyte et transplantation rénale humaine. Méd. et Hyg., Genève, 1967, **25,** 754.
492 - TRAEGER J., REVILLARD J.P., TOURAINE J. et BROCHIER J. — l'immunité cellulaire dans l'insuffisance rénale. Proc. of E.D.T.A., 1969, **6,** 165.
493 - TRAEGER J., TOURAINE J.L., FRIES D. et BERTHOUX F. — Evaluation of infravenous route for administration of antilymphocyte globulins in humans. Transplant. Proc., 1971, **3,** 749.
494 - TURK J.L. — Action of lymphocytes in transplantation, in : Tissue and organ transplantation Symposium, Londres, 1967, suppl. J. Clin. Path., 1967, **20,** 423.
495 - TURK J.L. — Immunologie médicale, Masson Ed., Paris, 1971.
496 - TURK J.L. et POLAK L. — Action of antilymphocytic sera on reactions caused by immune-complex formation. Lancet, 1969, **1,** 130.
497 - TURK J.L. et WILLOUGHBY D.A. — Analysis of the multiplicity of the effect of antilymphocyte serum. A comparison with other immunosuppressive agents, in : The immune response and its suppression. Antib. Chem., 1969, **15,** 267.
498 - TURK J.L. et WILLOUGHBY D.A. — Central and peripheral effects of antilymphocyte sera. Lancet, 1967, **1,** 249.
499 - TURK J.L., WILLOUGHBY D.A. et STEVENS J.E. — An analysis of the effects of some types of antilymphocyte sera on contact hypersensitivity and certain models of inflammation. Immunolog, 1968, **14,** 683.
500 - UNANUE E.R. and DIXON J.F. — Experimental glomerulonephritis immunological events and pathogenic mechanisms. Adv. Immunol, 1967, **6,** 1.
501 - VARET B., LEVY J.P., LECLERC J.C. et SENIK A. — Rôle de l'immunité dans le rejet des tumeurs induites par les virus MSV. Effet des sérums antithymocytes. Int. J. Cancer, 1968, **3,** 727.
502 - VASSALI P. et Mc KLUSKEY. — Rôle du processus de coagulation des affections glomérulaires d'origine immunologique. Actual. Néphrol. Hôp. Necker, 1971, 55.
503 - VASSALI P., SIMON G. et ROUILLER C. — Electron microscopic study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. Amer. J. Pathol., 1963, **43,** 579.
504 - WAKSMAN B.H., ARBOUYS S. et ARNASON B.G. — The use of specific lymphocyte antisera to inhibit hypersensitive reactions of the « delayed » type. J. Exp. Med., 1961, **114,** 997.
505 - WALDMANN T.A. et STROBER W. — Metabolism of immunoglobulins, in : Progress in Allergy, 1969 n° 13, 1, Ed. Karger, Bâle.
506 - WALFORD R.L. — Leukocyte antigens and antibodies, 1 vol., New York, 1960, Grune et Statton ed.
507 - WARNER N.L. — Nature of antigen recognition site in cellular immunity. Transpl. Proc., 1971, **3,** 1, 848.
508 - WEKSLER M.E., BULL G., SCHWARTZ G.H., STENZEL K.H. et RUBIN A.L. —

Immunologic response of grafts recepients to antilymphocyte globulin : effects of prior treatment with aggregate free gammaglobulins. J. Clin. Invest. 1970, **49,** 1589.
509 - WEKSLER M.E., BULL G., SCHWARTZ G.H., STENZEL K.H. et RUBIN A.I. — Induction of tolérance to antilymphocyte globulin in man. Transplant. Proc., 1971, **3,** 754.
510 - WEYMOUTH R.J., SEIBEL H.R., LEE M., HUME D.M., WILLIAMS G.M. — The glomerulus in man one hour after transplantation. Am. J. Pathol., 1970, **58,** 85.
511 - WHELLER H.B., DE FRONZO A. et CORSON J.M. — Prolonged skin allograft survival after treatment of the host with low doses of donor strain histocompatibility antigens. Transplantation, 1970, **9,** 1, 79.
512 - WILHEIM R.E., FISCHER J.P. et COOKE R.A. — Experimental depletion of mononuclear cells for the purpose of investigating reactions of the allergic contact type. J. Allergy, 1958, **29,** 493.
513 - WILLIAMS G.M., HUME D.M., HUDSON R.P., MORRIS P.J., KANO K. et MILGROM F. — « Hyperacute » renal homograft rejection in man. New-Engl. J. Med, 1968, **279,** 611.
514 - WILLIAMS G.M., KRAJEWSKI G.A., DAGHER F.J., IERHAAR A.M., ROTH J.A. et SANTOS G.W. — Host repopulation of endothelium. Transpl. Proc., 1971, **3,** 1, 869.
515 - WILLIAMS G.M., WHITE H.J.O. et HUME D.M. — Foctors influencing the long-term functional succes rate of human renal allografts. Transplantation, 1967, **5,** 837.
516 - WILLOUGHBY D.A., ALTERS M.N.I. et SPECTOR W.G. — Lymph node permeability factor in the dinitrochlorobenzene skin hypersensitivity reaction in guinea pigs. Immunology, 1965, **8,** 578.
516 bis - WILSON C.B., DIXON F.J., FORTNER J.C. et CERIALLI G.J. — Glomerular basement membrane (GBM) reactive antibody in antilymphocyte globulin (A.L.G.) - Proc. Amer. Soc. Nephrol, 4th Ann. Meeting 1970, p. 87, Abstract.
517 - WILSON R.E., MAGGS P.R., VANWIJCK R., SHAIPANICH T., HOLL-ALLEN R.T.J., LUKL P. et SIMONIAN S.J. — Active enhancement of renal allografts in dog and rat by subcellular antigen. Transplant. Soc., 1971, **3,** 705.
518 - WILSON R.E., RIPPEN A., HAYS C.R., DAGHER R.K. et BUSCH G.J. — Prolonged canine renal allograft survival after pretreatment with solubilized antigen. Transplantation, 1969, **7,** 360.
519 - WOIWOD A.J., COURTENAY J.S., EDWARDS D.C., EPPS H.B.G., KNIGHT R.R., MOSEDALE B., PHILLIPS A.W., RAHR L., THOMAS D., WOODROOFFE J.G. et ZOLA H. — The preparation and properties of horse antihuman lymphocyte serum and globulin. Transplantation, 1970, **10,** 2, 173.
520 - WOLF J.S., FAWLEY J.C. et HUME D.M. — In vitro quantitation of lymphocyte and serum cytotoxic activity following renal homograft rejection in man. Transplant. Proc., 1971, **3,** 449.
521 - WOLF R.E., MATTINGLY D., VYVIAL T.M., SARLES H.E., REMMERS A.R., FISH J.C. et RITZMANN S.E. — Desensitisation to horse globulins before immunosuppressive treatment. Lancet, 1970, **2,** 1254.
522 - WOLF R.E., REMMERS A.R., SARLES H.E., FISH J.C., LINDLEY J.D., NAKAMURA R.S. et RITZMAN S.E. — Attemps et tolerance induction to ALG in patients. Transplantation, 1971, **11,** 418.
523 - WOOD M.L., VRIESENDORP H.M. — A comparative study of heterologous anti-mouse lymphocyte and anti-mouse thymocyte sera prepared by two different immunization methode. Transplantation, 1969, **7,** 6, 522.
524 - WOODRUFF M.F.A. — Administration of cytotoxic sera, p. 100 in : Transplantation of tissues and organs, Springfield 1960, Ch. C. Thomas Ed., 1 vol.
525 - WOODRUFF M.F.A. — Antilymphocyte serum as an immunosuppressive agent, in : International Symposium on Transplantation of organs and tissues, Bad Homburg, oct. 1966.
526 - WOODRUFF M.F.A. — Immunological properties of antilymphocytic serum. J. Clin. Path., 1967, **20,** 466.
527 - WOODRUFF M.F.A. — Purification of antilymphocytic antibody. Nature, 1968, **217,** 821.
528 - WOODRUFF M.F.A. — Antilymphocyte serum. Antib. Chemother, 1969, **15,** 234.
529 - WOODRUFF M.F.A. — Symposium : anti-lymphocytic antibody. Proc. Roy. Soc. Edinb. B., 1969, **40,** 313.
530 - WOODRUFF M.F.A. — Antilymphocytic serum and its mode of action. Transplant. Proc., 1971, **3,** 34.
531 - WOODRUFF M.F.A. et ANDERSON N.A. — Effect of lymphocyte depletion by

thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. Nature, 1963, **200,** 702.

532 - WOODRUFF M.F.A. et ANDERSON N.F. — The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocyte serum on the survival of skin homografts in rats. Ann. N.Y. Acad. Sci., 1964, **120,** 119.

533 - WOODRUFF M.F.A., ANDERSON N.A. et ABAZA M. — Experiments with antilymphocytic serum, in p. 286 : The lymphocyte in immunology and haematopoiesis Symposium, Bristol 1966, Londres, Arnold ed.

534 - WOODRUFF M.F.A., FORMAN B. et FRASER K.B. — The effect of antilymphocytic serum on circulating antibody levels. J. Immunol., 1951, **67,** 57.

535 - WOODRUFF M.F.A., JAMES K., ANDERSON N.F. et REID B.L. — « In vivo » and « in vitro » properties of antilymphocytic serum, p. 50, in : Antilymphocytic serum Ciba Foundation Group n° 29, G.E.W. Wolstenholme et M. O'Connor ed., Londres, 1967, J.A. Churchill.

535 bis - WOODRUFF M.F.A., NOLAN B., ROBSON J.S. et McDONALD M.K. — Renal transplantation in man. Experience in 35 cases. Lancet, 1969, **1,** 6.

536 - WOODRUFF M.F.A., REID B. et JAMES K. — Quantitatives studies with antilymphocytic antibody. Nature, 1967, **216,** 758.

536 bis - YUILL G.M., SWINBURN W.R. et LIVERSEDGE L.A. — Traitement des neuropathies multiples par l'azathioprine. Lancet, 1970, **2,** 854.

537 - ZMIJEWSKI C.M., AMOS D.B. et GOLUB E.S. — Urinary excretion of isohemagglutinin in a patient with a renal allograft : a potential index of graft rejection. Transplantation, 1967, **5,** 530.

538 - ZOLA H., MOSEDALE B. et THOMAS D. — The preparation and properties of antisera to subcellular fractions from lymphocytes. Transplantation, 1970, **9,** 3, 259.

539 - ZUHLKE V. et HERMANN G. — Immunlogical studies of proteinuria following human kidney allotransplantation. Transplant. Proc., 1971, **3,** 361.

540 - ZWEIGAN G. et HILDRETH F. — Competitive binding of heterologous antisera and antinuclear factors to human leukocyte. Fed. Proc., 1968, **27,** 431.

INDEX DES FIGURES ET TABLEAUX

Tableau	I	Page	18	Figure	1	Page	12
	II		43		2		14
	III		49		3		44
	IV		55		4		50
	V		62		5		56
	VI		68		6		57
	VII		75		7		63
	VIII		81		8		69
	IX		85		9		70
	X		92		10		74
	XI		96		11		75
	XII		106		12		80
	XIII		111		13		81
	XIV		204		14		86
	XV		230		15		91
					16		97
Planche	I		191		17		101
	II		193		18		107
	III		195		19		108
	IV		199		20		112
	V		201		21		112
	VI		203		22		117
					23		118
					24		122
					25		123
					26		142
					27		143
					28		154
					29		155
					30		158
					31		159
					32		167
					33		177

TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIÈRES

Pages

INTRODUCTION

HISTORIQUE 3
NATURE DE LA REPONSE IMMUNITAIRE 5

I^re^ PARTIE : **PREPARATION DES GLOBULINES ANTITHYMOCYTES**

I - LA COLLECTE DE L'ANTIGENE 9
II - L'EXTRACTION DES THYMOCYTES 10
III - L'IMMUNISATION DU CHEVAL 11
IV - LA RECOLTE DU SERUM 12
V - LA PURIFICATION DU SERUM 12
VI - CONTROLE DU SERUM PURIFIE 13
VII - STERILISATION - CONSERVATION 20

II^me^ PARTIE : **ESSAIS CLINIQUES** 23

CHAPITRE I — **LES CRITERES ETUDIES** 27

CHAPITRE II — **LES OBSERVATIONS** 35

Groupe I 37
Groupe II 103

III^me^ PARTIE : **DISCUSSION DES RESULTATS**

CHAPITRE I — **LA PRODUCTION DES GLOBULINES ANTI-THYMOCYTES COMPAREE AUX AUTRES METHODES** 126

CHAPITRE II — **LA TOLERANCE AUX GLOBULINES ANTI-THYMOCYTES** 135

I - LES DONNEES CLINIQUES 136
1) Tolérance locale 136
2) Tolérance générale 137
3) Conclusions 140

II - LES DONNEES BIOLOGIQUES 141
A - **Effets hématologiques** 141
a) *série rouge*
b) *série blanche*
1 - leucocytes totaux
2 - lymphocytes
— caractères de la lymphopénie observee dans notre groupe 142
— caractères de la lymphopénie observée par d'autres groupes 144
— signification de la lymphopénie 144
c) *les plaquettes* 146
B - **Effets sur la moelle osseuse** 150
C - **Effets sur les organes lymphoïdes** 151

D - **Effets sur les protéines** 153
a) *Modifications sériques* 153
b) *Modifications urinaires* 156

CHAPITRE III — **LES EFFETS SECONDAIRES** 163

A - LA SENSIBILISATION AUX PROTEINES DE CHEVAL 165

I - **Le diagnostic de l'immunisation** 165
1) *Moyens d'étude :*
— tests sérologiques 166
— méthodes isotopiques 166
2) *Résultats*
— dans notre groupe de malades 168
— rapportés par d'autres équipes 170

II - **Les conséquences de l'immunisation** 170
1) *Aspects théoriques* 170
2) *Aspects pratiques* 172

III - **Les tentatives d'induction de tolérance aux protéines hétérologues** 174
1) Pré-traitement intraveineux d'IgG ultracentrifugées 175
2) L'association de corticoïdes et d'azathioprine 176
3) Immunosuppression maximale de Brendel 176

B - LA NEPHROTOXICITE DES G.A.T. - ASPECTS ANATOMIQUES

I - **Les données expérimentales** 179
1) *Les glomérulopathies expérimentales immunes* 180
— glomérulopathies à complexe immun circulant 180
— glomérulopathies par anticorps anti-membrane basale 180
a) type Masugi 181
b) type Steblay 182
c) type Heymann 183
2) *La néphrotoxicité des G.A.L. chez l'animal* 183
3) *Les aspects anatomiques du rejet de greffe chez l'animal* 184
a) rejet aigu 184
b) rôle des dépôts de fibrine 184
— place des phénomènes de C.I.V. 185
— rapports avec le rejet de greffe 186
— facteurs déclenchants 186
— rôle de l'héparine 186

II - **Les aspects anatomiques** 188
a) *Les faits constatés* 188
a) biopsies très précoces 189
a) biopsies précoces 189
c) biopsies tardives 197

2) *L'interprétation des faits* 207
— La pathologie du transplant chez l'homme non soumis à un traitement par les G.A.L. 207
a) les manifestations de rejet 208
b) les glomérulonéphrites de récidive 211
c) les glomérulonéphrites primitives du greffon 211
— La pathologie du transplant chez l'homme traité par les G.A.L. 212
a) analyse des faits rapportés par d'autres équipes 212
b) analyse de nos observations conclusions 213

C — AUTRES EFFETS SECONDAIRES 215
I - **Effets sur la carcinogenèse** 215
II - **Effets sur les agents infectieux** 216
III - **Autres complications** 218

CHAPITRE IV — **ACTIVITE IMMUNOSUPPRESSIVE DES G.A.T.** 221
I - LES TESTS D'ACTIVITE IN VITRO 223
1 - **Test des rosettes** 223
2 - **Test d'inhibition de la lymphostimulation** 224
3 - **Autres tests proposés** 226
II - LES TESTS D'ACTIVITE CHEZ L'ANIMAL 227
1 - **La prolongation de la survie des greffes de peau chez le singe** 227
2 - **L'opsonisation des lymphocytes** 227
3 - **Les tests d'inhibition de la reaction du greffon contre l'hôte** 227
III - LES TESTS D'ACTIVITE IN VIVO CHEZ L'HOMME 228
1 - **Les effets sur le système lymphoïde : la lymphopénie** 228
2 - **La suppression des réactions d'H.S.R.** 229
3 - **L'action sur la sécrétion d'anticorps** 231

CHAPITRE V — **INTERET THERAPEUTIQUE DES G.A.T.** 233
I - METHODES D'UTILISATION DES G.A.T. CHEZ L'HOMME 235
1 - **Degré de purification des G.A.T.** 235
2 - **Mode d'administration des G.A.T.** 235
3 - **Durée de traitement** 236
4 - **La posologie** 236
II - RESULTATS AU COURS DES TRANSPLANTATIONS RENALES 237
1 - **Caractères généraux** 237
2 - **Résultats thérapeutiques** 238
III - RESULTATS OBTENUS EN DEHORS DE LA TRANSPLANTATION RENALE 241

1 - **Analyse de nos résultats** 241
1) dans la myasthénie grave 241
2) dans un cas de cirrhose biliaire primitive 243
3) dans un cas de myélome multiple 243
2 - **Analyse des résultats rapportés par d'autres équipes** 244
1) dans le cadre des greffes de moelle allogénique 244
2) dans le cadre des affections neurologiques 244
3) dans le cadre des glomérulopathies 245
4) dans le cadre des collagénoses et de certaines affections apparentées 245
5) autres indications plus rares 246

CHAPITRE VI — **MECANISME D'ACTION** 247

I - LES ANTICORPS ACTIFS DES G.A.L. 249
II - LES POINTS D'IMPACT DES G.A.L. 250
III - LE DEVENIR DES G.A.L. DANS L'ORGANISME 251
IV - LES MECANISMES CELLULAIRES DE L'IMMUNOSUPPRESSION 252

CHAPITRE VII — **PERSPECTIVES D'AVENIR** 255

I - AMELIORATION DES TECHNIQUES DE PRODUCTION 257
II - AMELIORATION DES SCHEMAS THERAPEUTIQUES 258
III - LES PROGRES REALISES EN IMMUNOLOGIE CELLULAIRE 258

CONCLUSIONS 261

BIBLIOGRAPHIE 265

INDEX DES FIGURES 290

TABLE DES MATIERES 293

Imprimerie L.P.S.
96, Rue de l'Evêché
Marseille (2e)